

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

772

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Reine-Marie DUCAUQUIS**

Née le 11 Octobre 1914, à Esmerly-Hallon (Somme).

Présentée et soutenue publiquement le 11 JUIN 1945 19..

SUR

LES LEUCEMIES MYELOÏDES AIGÜES

VALEUR RELATIVE DE L'HÉMOGRAMME

POUR LE DIAGNOSTIC

Président ; M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, rue Deparcieux, 29

1945

11.11.1955

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **DUCAUQUIS.**

Prénom : **Reine - Marie.**

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

**DUCAUQUIS (Reine - Marie).**

Sur les leucémies myéloïdes aiguës. — Valeur relative de l'hémogramme pour le diagnostic. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 76 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1945, N° .....).

**DUCAUQUIS (Reine - Marie).**

Sur les leucémies myéloïdes aiguës. — Valeur relative de l'hémogramme pour le diagnostic. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 76 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1945, N° .....).

**DUCAUQUIS (Reine - Marie).**

Sur les leucémies myéloïdes aiguës. — Valeur relative de l'hémogramme pour le diagnostic. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 76 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1945, N° .....).

**DUCAUQUIS (Reine - Marie).**

Sur les leucémies myéloïdes aiguës. — Valeur relative de l'hémogramme pour le diagnostic. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 76 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1945, N° .....).



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Reine-Marie DUCAUQUIS**

Née le 11 Octobre 1914, à Esmerly-Hallon (Somme).

---

*Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..*

---

SUR

LES LEUCEMIES MYELOÏDES AIGÜES

VALEUR RELATIVE DE L'HÉMOGRAMME  
POUR LE DIAGNOSTIC

---

Président ; M. BAUDOUIN, Professeur.

---

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, rue Deparcieux, 29  
1945



## DOYENS HONORAIRES :

**MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau**

## PROFESSEURS HONORAIRES :

**MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.**

DOYEN ..... BAUDOUIN

ASSESEUR ..... LEON BINET

### I. — PROFESSEURS

|                                                       | MM.               |
|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                        | ROUVIERE.         |
| Anatomie pathologique .....                           | LEROUX.           |
| Assistance Médico-sociale .....                       | N...              |
| Bactériologie .....                                   | GASTINEL.         |
| Chimie médicale .....                                 | POLONOVSKI.       |
| Clinique de cardiologie .....                         | DONZELOT.         |
| Cliniques chirurgicales .....                         | BROCC.            |
|                                                       | CADENAT.          |
|                                                       | MONDOR.           |
|                                                       | QUENU.            |
|                                                       | LEVEUF.           |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie ..... | MATHIEU.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique .....              | MOCQUOT.          |
| Clinique gynécologique .....                          | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ....  | DEBRE (R.).       |
| Clinique des maladies des enfants .....               | LEMIERRE.         |
| Clinique des maladies infectieuses .....              | LEVY-VALENSI.     |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .... | GUILLAIN.         |
| Clinique des maladies du système nerveux .....        | ABRAMI.           |
|                                                       | FIESSINGER.       |
|                                                       | HARVIER.          |
|                                                       | P.-VALLERY-RADOT. |
| Cliniques médicales .....                             | VILLARET.         |
| Clinique médicale propédeutique .....                 | VINCENT (Cl.).    |
| Clinique de Neuro-chirurgie .....                     | LANTUEJOL.        |
| Cliniques obstétricales .....                         | LEVY-SOLAL.       |
|                                                       | PORTES.           |
|                                                       | VELTER.           |
| Clinique ophtalmologique .....                        | LEMAITRE.         |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....               | SENEQUE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....             | LOEPER.           |
| Clinique thérapeutique médicale .....                 | TROISIER.         |
| Clinique de la Tuberculose .....                      | N...              |
| Clinique urologique .....                             | LIAN.             |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....      | CHAMPY.           |
| Histologie .....                                      |                   |

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
|                                                    | MM.                |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....     | BESANÇON (Justin). |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....   | CATHALA.           |
| Hygiène et médecine préventive .....               | JOANNON.           |
| Médecine légale .....                              | DUVOIR.            |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale ..... | BRUMPT (E.).       |
| Pathologie chirurgicale .....                      | PETIT-DUTAILLIS.   |
| Pathologie expérimentale et comparée .....         | BENARD (Henri).    |
| Pathologie médicale .....                          | CHABROL.           |
| Pathologie et thérapeutique générales .....        | BAUDOUIN.          |
| Pharmacologie et matière médicale .....            | HAZARD.            |
| Physiologie .....                                  | BINET (Léon).      |
| Physique médicale .....                            | STROHL.            |
| Technique chirurgicale .....                       | MOULONGUET.        |
| Thérapeutique .....                                | AUBERTIN.          |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),  
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),  
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNE (*Histologie*).

## II. — AGREGES EN EXERCICE

|                     |                |                     |               |
|---------------------|----------------|---------------------|---------------|
|                     | MM.            |                     | MM.           |
| Anatomie .....      | CORDIER.       |                     | DE GENNES.    |
|                     | N...           |                     | HAGUENAU.     |
| Anatomie            | DELARUE.       | Médecine            | LELONG.       |
| pathologique .      | Mlle GAUTHIER- | générale . . .      | LENEGRE.      |
|                     | VILLARS.       |                     | MARCHAL.      |
| Bactériologie . . . | BONNET.        |                     | MOLLARET.     |
| Chimie médicale .   | N...           |                     | MOUQUIN.      |
|                     | AMELINE.       | Médecine légale .   | SOULIE.       |
|                     | FEVRE.         |                     | DESOILLE.     |
|                     | FUNCK-         |                     | DIGONNET.     |
|                     | BRENTANO.      | Obstétrique . . .   | LACOMME.      |
| Chirurgie           | MENEGAUX.      |                     | SUREAU.       |
| générale . . .      | PATEL.         |                     | N...          |
|                     | SICARD.        | Ophtalmologie . .   | RENARD.       |
|                     | N...           | Oto-rhino-          |               |
|                     | N...           | laryngologie . .    | HALPHEN.      |
|                     | N...           | Parasitologie . . . | LAVIER        |
| Histologie . . . .  | BULLIARD.      | Parasitologie       |               |
| Hydrologie . . . .  | N...           | coloniale . . . .   | N...          |
| Hygiène . . . . .   | N...           | Pathologie          |               |
|                     | BARIETY.       | expérimentale .     | LEMAIRE.      |
|                     | BERNARD (Et.). | Pharmacologie .     | Mlle J. LEVY. |
|                     | BOULIN.        |                     | N...          |
| Médecine            | BROUET.        | Physiologie . . .   | RICHET.       |
| générale . . . .    | CACHERA.       |                     | N...          |
|                     | COSTE.         | Physiologie         |               |
|                     | DELAY.         | médicale . . . .    | DESGREZ (H.). |
|                     | GARCIN.        | Thérapeutique . .   | TURPIN.       |
|                     |                | Urologie . . . . .  | COUVELAIRE.   |

### III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),  
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDÉLIEVRE (*Médecine légale*),  
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

### IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT.

|                  |                                           |                   |                                                          |
|------------------|-------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|
|                  | MM.                                       |                   | MM.                                                      |
| Clinique         | } GATELLIER.<br>DE GAUDART<br>D'ALLAINES. | Clinique médicale | } ALAJOUANINE.<br>CHEVALLIER.<br>LAROCHE Guy.<br>MOREAU. |
| chirurgicale .   |                                           |                   |                                                          |
| Clinique         |                                           |                   |                                                          |
| obstétricale . . | ECALLE.                                   | Clinique          |                                                          |
|                  |                                           | urologique . . .  | FEY.                                                     |

### V. — CHARGES DE COURS

|                    |                |                    |           |
|--------------------|----------------|--------------------|-----------|
| MM.                |                | MM.                |           |
| Puériculture . . . | N...           | Stomatologie . . . | DECHAUME. |
| Radiologie . . . . | LEDOUX-LEBARD. |                    |           |

---

|                                |               |
|--------------------------------|---------------|
| MM.                            |               |
| Secrétaire de la Faculté ..... | J. MOREL.     |
| Secrétaire-adjoint .....       | M. BRISSIAUD. |

---



---

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| Bibliothécaire en Chef .. | A. HAHN.                          |
| Bibliothécaires .....     | Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Mort au Champ d'Honneur  
(Yser 1914).*

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

*Qui fut toujours près de moi  
une seconde mère.*

*Hommage de pieux et recon-  
naissant souvenir.*

## A MAMAN

*Qui fut toujours pour moi un  
si haut exemple et à qui je dois  
tout.*

*Trop faible témoignage  
d'amour filial et de reconnais-  
sance.*

## A MON FRERE ADOPTIF

*En témoignage de profonde af-  
fection fraternelle et de grati-  
tude.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Doyen de la Faculté de Médecine  
Membre de l'Académie

*Qui fut notre maître dans nos  
premières années d'études,  
et qui nous a fait le très grand  
honneur d'accepter la présidence  
de cette thèse.*

*Hommage de très profonde et  
très respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHAL

Médecin des Hôpitaux  
Professeur de Pathologie Médicale à la Faculté

*Qui s'est montré si bienveil-  
lant pour nous et à qui nous  
devons l'inspiration de cette  
thèse.*

*Hommage respectueux de re-  
connaissance et d'attachement de  
son élève.*

A MON JURY DE THESE

## A MONSIEUR PILLON

Secrétaire Général de l'Office Départemental  
des Pupilles de la Nation de la Somme  
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui fut mon tuteur et mon  
guide pendant toutes mes études.*

*Humble hommage de profonde  
reconnaissance.*

## A MONSIEUR RIVEROLA

Secrétaire Général de l'Office Départemental  
des Pupilles de la Nation de l'Aude

*Qui a accueilli et aidé avec  
tant de bonté la pupille réfugiée.*

*En témoignage de gratitude.*

## A MADEMOISELLE VOISARD

*Témoignage reconnaissant pour  
tout ce qu'elle a fait pour moi.*

## A MADAME BONNETTE

ET AUX SIENS

*En reconnaissance de l'accueil  
si chaud et de l'aide que j'ai  
toujours trouvés à ce foyer.*

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVRIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHAL.

*Qui ont guidé nos premiers  
pas dans l'art médical.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD

Doyen de la Faculté de Médecine de Montpellier

*Qui a si bien accueilli l'étu-  
dante réfugiée et l'a intégrée  
dans sa Faculté.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONNIER

Professeur Agrégé de Chimie à la Faculté de Montpellier

*Qui fit preuve à notre égard  
de grande bienveillance.*

AUX PROFESSEURS

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

*Qui furent nos maîtres pen-  
dant les années d'exil.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LANTUEJOUL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB

*Qui nous accueillirent dans  
leur service pour compléter no-  
tre formation.*

*Témoignage de profonde re-  
connaissance.*

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE INDUSTRIELLE  
ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

## A MES CONFERENCIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR LESOBRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MON TSAINGEON.

MONSIEUR LE DOCTEUR *DES*FOSSSES.

MONSIEUR LE DOCTEUR FORTIN.

*En reconnaissance de tout ce  
qu'ils ont fait pour nous.*

A MESDEMOISELLES LES DOCTEURS :

BLAVETTE, SCHERRER

A MESDAMES LES DOCTEURS :

MENNESSON-ROBERT, SOUCHON-DORNE

AU MÉDECIN-CAPITAINE GEORGES BOIREAU

*Faible expression de notre re-  
connaissance pour toute l'aide  
qu'ils nous ont apportée au  
cours de nos études et en par-  
ticulier pendant la dure période  
de l'exil.*

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDEE

A MES CAMARADES DE FACULTE

*MEIS ET AMICIS*

## INTRODUCTION

---

Il est classique, actuellement encore, de ranger dans des cadres nosologiques différents et d'opposer la leucémie myéloïde aux leucoses aiguës. La première, par les bouleversements profonds observés dans le sang circulant et dans les organes hématopoiétiques relèverait des processus d'hyperplasie de certains éléments et s'apparenterait, de ce fait, aux néoplasies, alors que, dans la leucémie aiguë, les phénomènes généraux, aigus d'emblée, s'accompagnant généralement de réactions fébriles importantes, feraient rattacher cette affection aux processus infectieux. Cette distinction et cette séparation sont beaucoup plus théoriques que réelles et tendent à disparaître depuis que furent publiées de nombreuses observations mettant en évidence l'intrication des deux processus au cours d'une même maladie.

SABRAZES, en 1904, publie deux observations de leucémie myéloïde à marche rapide. Selon sa propre expression, il les publie pour « contribuer à la révision de la nosologie classique au sujet des leucémies ». A partir de ces observations initiales, l'attention des hématologistes a été attirée sur l'interpénétration du processus de leucose aiguë avec celui de la leucémie chronique et l'opposition entre les deux semble ne pas concorder avec les faits cliniques.

Classiquement, au processus leucémique aigu, à marche rapide, fatal en quelques semaines, que la thérapeu-

tique est impuissante à ralentir, on oppose celui de la leucémie chronique, à évolution lente, laissant au malade, quand celui-ci est soumis à un traitement radiothérapique bien conduit, des périodes de rémission complète pouvant atteindre plusieurs mois. Pendant ces périodes, le malade semble guéri et peut même, parfois, reprendre son travail. Or, les auteurs ont signalé des poussées caractéristiques de leucose aiguë, soit au début, soit au cours de leucémies myéloïdes, poussées freinées par la roentgenthérapie et cédant la place au processus leucémique chronique; soit à la fin de la maladie : poussée aiguë terminale sans régression, hâtant l'échéance fatale.

Il était habituel de décrire comme signe dominant de la leucémie myéloïde : la splénomégalie. Si, habituellement, la rate est volumineuse, atteignant parfois des proportions considérables, pouvant envahir tout le flanc gauche, arrivant jusqu'à l'ombilic transversalement, et, dans le sens vertical, jusqu'au bord supérieur du pubis, on admet aujourd'hui que la leucémie myélogène peut évoluer sans splénomégalie. P.-E. WEIL a attiré l'attention sur ce fait, rapportant deux observations de leucémie myéloïde signées par le contexte clinique et les examens hématologiques dans lesquelles la rate passe au second plan. Dans la première de ces observations, elle ne dépasse, à aucun moment la ligne horizontale ombilicale. Cette leucémie succédant à une érythrémie avec forte polyglobulie et se transformant au bout de cinq mois en leucémie aiguë, est un exemple de l'étroite corrélation existant entre les différentes maladies sanguines. Ces observations montrent l'importance prééminente des lésions médullaires.

S'il est fréquent au cours des leucémies myéloïdes d'observer une hypertrophie considérable de la rate, on ne trouve par contre, aucune hyperactivité du système lymphoïde. Il n'y a pas d'adénopathies, et, si celles-ci apparaissent, elles restent discrètes. Or, P.-E. WEIL et ISCH WALL rapportent deux observations de l'apparition d'adé-

nopathies au cours d'une leucémie myéloïde. Cette apparition d'adénopathies entraînant un pronostic fatal à brève échéance et une aggravation de la maladie passant à la forme aiguë. Il faut d'ailleurs noter dans ces ganglions la présence de nombreuses cellules souches.

Habituellement, la leucémie myéloïde évolue sans poussées fébriles. On note une légère fébricule pouvant présenter, à la période d'état, quelques ascensions vespérales, mais dépassant rarement 37,5 à 38. Au contraire, la leucémie aiguë s'accompagnant généralement de fièvre élevée, irrégulière, avec clochers importants à 40° et plus. Là encore, il n'y a pas lieu de séparer aussi nettement les deux syndromes. On trouve dans la littérature des observations concernant des leucémies myéloïdes dans lesquelles sont décrites des poussées fébriles aiguës, soit au cours, soit à la période terminale de l'évolution.

Il paraît donc évident, qu'entre la leucémie myéloïde et la leucose aiguë se placent de nombreux termes de passage prouvant la parenté probable entre les deux affections. Habituellement le processus aigu signe sa nature à l'examen hématologique ; les transformations aiguës s'accompagnent d'une augmentation brusque des leucoblastes dans l'hémogramme et dans le myélogramme. Mais il n'existe pas de parallélisme absolu entre l'évolution clinique et la présence des cellules souches dans les frottis de sang ou de moëlle osseuse et leur nombre plus ou moins grand. Dans bien des cas, les données du microscope sont insuffisantes ou retardées. Dans tous les cas où il y a désaccord entre la clinique et le laboratoire, ce sont les manifestations cliniques qui l'emportent sur les données du microscope. Ce sont elles qui permettent de faire le diagnostic et de diriger le traitement. Il est nécessaire de prendre en considération chaque élément dissocié du syndrome de leucémie aiguë :

Fièvre élevée, continue ou rémittente,

Adénopathie superficielle,  
Hémorragies multiples,  
Anémie progressive et rapide,  
Douleurs osseuses.

Chaque élément du syndrome pouvant se greffer sur un syndrome de leucémie myéloïde, soit seul, soit associé à d'autres, réalisant des cas nombreux pouvant aller de l'ébauche jusqu'à la prédominance du tableau leucémique aigu. MM. Georges MARCHAL et Lucien MALLET ont insisté sur ces faits dans une communication à la société d'hématologie dont le compte rendu doit paraître incessamment dans « le sang ». Ce sont ces cas que nous voudrions rapporter en même temps que deux autres observations de malades que nous avons pu faire sous la direction de M. le Professeur G. MARCHAL dans son service de l'hôpital Tenon. Dans ces cas où cliniquement la transformation de leucémie myéloïde en leucémie aiguë était manifeste cliniquement, le laboratoire n'a montré la présence de cellules souches que très tardivement et dans des proportions telles que les manifestations cliniques les dépassaient de beaucoup.

---

## PREMIÈRES OBSERVATIONS DE LEUCÉMIE MYELOÏDE A MARCHÉ RAPIDE

---

Le 4 septembre 1904, SABRAZES publiait deux observations qui devaient servir de point de départ pour réviser les notions classiques relatives aux leucémies.

Il s'agissait, dans la première, d'un garçon boucher dont le début de la maladie se situait en octobre 1894. Avant cette date, il ne s'était plaint que de malaises assez vagues. A ce moment, apparaît, sans traumatisme, une tuméfaction sur la face antérieure du tibia gauche, s'accompagnant de chaleur, douleur et rougeur locales qui cède aux compresses chaudes et au repos au lit. En novembre, apparaissent des douleurs intercostales; les crises douloureuses durant de 2 à 3 heures. Le point de départ se situe dans la région sous-mammaire droite. La douleur irradie latéralement et en arrière, venant se perdre dans l'épaule du même côté. Quand elle cesse, le malade reprend son activité complète. Ces crises redoublent d'intensité en avril 1895. Le malade est obligé de garder le lit. De plus *les épiphyses des os longs sont douloureuses* spontanément et à la pression. Entre temps, le malade a beaucoup maigri. Il n'a pas de température; l'examen révèle l'existence d'une splénomégalie. La rate s'étend de la sixième côte jusqu'à 4 travers de doigt au-dessus du pubis, dure, ferme, non douloureuse, ne donnant pas de souffle à l'auscultation. Elle s'accompagne de ganglions cervicaux, sous-maxillaires, axillaires, inguino-cruraux qui ne sont ni douloureux, ni fluctuants, roulant sous le

doigt. Le foie, légèrement hypertrophié déborde de un centimètre environ. Les deux bases pulmonaires sont siège de congestion : *les os sont douloureux à la pression* : os longs des membres, côtes, sternum. A cet ensemble s'ajoutent des troubles sensoriels marqués par la surdité, des vertiges ne s'accompagnant pas de troubles de la sensibilité. La formule sanguine apporte le diagnostic de leucémie myéloïde :

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Globules rouges .....       | 3.000.000 |
| parmi lesquels on trouve :  |           |
| Globules blancs .....       | 300.000   |
| Lymphocytes .....           | 18 %      |
| Grands mononucléaires ..... | 0,95      |
| Polyneutro. ....            | 45        |
| Myélocytes neutro. ....     | 30        |
| Myélocytes éosino. ....     | 3,6       |
| Leucocytes divers .....     | 1,6       |

Un traitement ferrugineux et arsenical est alors instauré. En mai 1895, augmentation de tous les symptômes. Les douleurs sont devenues si vives qu'elles entraînent des convulsions cloniques au moment des paroxysmes : hoquet rebelle, œdème des membres inférieurs, augmentation de la surdité. Apparition d'un volumineux hématome sur la face postérieure de la cuisse gauche. A l'examen du sang recueilli à l'incision on trouve deux ou trois jours après, des cristaux de charcot Robin, des aiguilles de tyrosine en barbes d'épi. Les caractères myéloïdes sont donnés par la présence de myélocytes neutro et éosinophiles et de globules rouges nucléés. Une nouvelle formule sanguine faite le 3 juin donne les résultats suivants :

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Polys. neutro. ....                | 21,3 % |
| Eosinophiles .....                 | 1,3    |
| Lymphocytes petits et moyens ..... | 4,3    |
| Grands lymphocytes .....           | 0,4    |
| Grands mononucléés .....           | 1,7    |
| Mastzellen .....                   | 2,1    |

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Myélocytes neutro. .... | 63,6 |
| Myélocytes éosino. .... | 5,6  |

Présence de formes géantes de myélocytes éosino et neutrophiles de diamètre 16 à 18  $\mu$ .

Apparition d'un nouvel hématome. Le sang coule par l'orifice d'incision dès que le pansement n'est pas assez compressif. En même temps, diminution de volume de la rate; exacerbation de tous les symptômes qui cèdent ensuite en même temps que le foie et la rate diminuent, pour redoubler plus tard. Le malade devient cachectique — apparition de muguet — groupes ganglionnaires mobiles non confluents. La rate cependant continue à diminuer. Le 8 juillet, la face antérieure de la cuisse, dans le territoire du crural, a perdu toute sensibilité superficielle et profonde. Le 9 juillet, lypothymies, sueurs profuses, ténésie rectal intense — selles noires avec mucosités. La vue s'obscurcit sans douleurs oculaires. Le 11 juillet crises douloureuses suivies de syncope et de sueurs froides; cécité complète. L'exitus se produit dans la nuit du 18 juillet.

On assiste ici à une leucémie dont l'évolution se fait en six mois. Cette leucémie a les caractères d'une leucémie myéloïde avec splénomégalie intense et signature hématologique. Cependant elle évolue selon le mode d'une leucose aiguë dont elle présente d'ailleurs certains signes qui permettent d'en poser le diagnostic. Ce sont les adénopathies multiples, les douleurs des os, les troubles sensoriels bientôt suivis d'hématomes spontanés importants et récidivants. A aucun moment on ne note l'existence de fièvre. Ce qui retient surtout l'attention c'est la discordance entre cette riche symptomatologie clinique permettant d'affirmer qu'un processus de leucose aiguë se surajoute à celui de leucémie myéloïde, et les examens de laboratoire qui restent muets. Aucune cellule souche au premier examen, et, le 3 juin, un pourcentage de Mastzellen de 2,1 % signe le processus de leucémie myéloïde uniquement.

La seconde observation se rapporte à un homme de 36 ans, calculateur dans un observatoire dans les antécédents duquel on ne retrouve aucune maladie. On note cependant de gros soucis, surmenage intellectuel, excès génitaux et abus d'alcool. Pendant les années qui ont précédé la maladie, il a présenté de la surdité transitoire cédant au traitement et un gonflement ganglionnaire des régions sous auriculaire et sous maxillaire gauche durant une huitaine de jours. Il signale en outre avoir ressenti cinq ans auparavant, une douleur violente de la fosse iliaque gauche, au moment où il faisait un effort violent pour soulever un fardeau. Depuis un an, il a remarqué l'augmentation de volume de son abdomen qui n'a cessé d'augmenter depuis et qui s'accompagne de douleurs vagues en même temps qu'est apparu de l'œdème des membres inférieurs prédominant à gauche. Le malade a beaucoup maigri, il se plaint de perte de l'appétit. On note une tendance hémorragique se manifestant par de faciles gingivorragies.

L'examen révèle un abdomen volumineux avec circulation collatérale marquée à partir des hypocondres, sans ascite. La xyphoïde est déviée en crochet. La rate atteint presque le pubis, ferme, on sent les dentelures du hile. Adénopathie axillaire. On trouve dans les deux aisselles des paquets de petits ganglions, les plus gros du volume d'une olive. *Nombreux ganglions* inguino-cruraux volumineux. Le sternum est douloureux à la pression dans toute sa hauteur. Présence de pétéchies sur la face interne de la jambe gauche avec lésions de grattage.

Le malade est asthénisé, insomniaque avec céphalées, inaptitude au travail intellectuel.

L'examen cardiaque met en évidence un galop à la pointe en même temps qu'on note l'existence d'œdème sus malléolaire. Les urines laissent déposer un sédiment abondant de phosphates terreux et d'urates. Le 12 juin 1903 est prélevé par piqûre au doigt une goutte de sang en vue d'établir la formule leucocytaire. Le sang est pâle, la piqûre ne saigne pas facilement. Le résultat est le suivant :

Globules rouges ..... 2.212.000

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| Globules blancs .....       | 824.000     |
| H = .....                   | 48 % avec : |
| Grands lymphocytes .....    | 3,6 %       |
| Moyens et petits .....      | 10,5        |
| Grands mononucléaires ..... | 1,2         |
| Mastzellen .....            | 17,8        |
| Polys neutro. ....          | 33,4        |
| Eosinophiles .....          | 8,6         |
| Myélocytes neutro. ....     | 22,9        |

Le 17 juillet, apparition de violentes douleurs dans la région splénique; ecchymoses spontanées sur la jambe; l'œdème sus malléolaire s'accroît le soir; douleurs et gonflement des articulations. Un traitement par des cachets d'hémoglobine est institué.

Le 6 août apparition au milieu de la face interne de la jambe droite d'une nodosité mamelonnée du volume d'une demi-noix consécutive à un traumatisme remontant à une quinzaine de jours, ne faisant pas corps avec l'os, s'accompagnant de douleurs violentes dans tout le membre, apparues 24 heures après le traumatisme. Sur la hanche droite, existe une saillie violacée de même nature, adhérente à l'os. Tendance aux ecchymoses spontanées sur les jambes; debout et à la marche, douleur le long des tibias, os sensible en totalité à la pression. En même temps, douleur sternale : douleur exquise.

Le 28 août 1903, les forces faiblissent, l'alimentation est difficile, la nervosité intense. A partir de ce moment, la vue et l'ouïe faiblissent rapidement. La céphalée devient insupportable accompagnée de vertiges. De fréquents vomissements clouent le malade au lit. La marche est devenue presque impossible. Pendant les mois de septembre et d'octobre, la cécité et la surdité dues à une rétinite et à une labyrinthite bilatérales leucémiques, sont complètes — éblouissements, teint cachectique, côtes et chevilles endolories — œdèmes des membres inférieurs, cuisses et organes génitaux externes. Neuf séances de radiothérapie splénique et osseuse amènent une amélioration passagère. Le pouls est rapide, à 153. Le

sang a une viscosité six fois supérieure à la normale. La formule est alors :

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Globules rouges .....                                                   | 1.929.000 |
| Globules blancs .....                                                   | 759.100   |
| H. ....                                                                 | 52        |
| Polys neutro. ....                                                      | 53        |
| Grands lymphocytes et formes de transition au<br>myélocyte neutro. .... | 9         |
| Petits et moyens lymphocytes .....                                      | 1,5       |
| Polys éosinophiles .....                                                | 9         |
| Mastzellen .....                                                        | 10        |
| Grands mononucléaires .....                                             | 5         |
| Myélocytes neutro. ....                                                 | 11        |
| Eosino. ....                                                            | 12        |

Démangeaisons sans éléments éruptifs. La pression du sternum détermine une accélération du pouls de 83 à 100.

En novembre, asthénie, cécité et surdité complète; insomnie, délire onirique, poussées fébriles passagères. Mort le 7 décembre dans le coma avec inconscience absolue après une agonie de trois jours avec hoquet, stertor, température à 36°8 et pigmentation progressive des téguments.

Comme dans la première observation, cette leucémie, signée hématologiquement leucémie myéloïde évolue en quelques mois. Elle a, en commun avec la première les signes cliniques de leucose aiguë, adénopathie, douleurs osseuses, tendance hémorragique marquée par les hématomes spontanées et les hémorragies faciles, et participation des organes des sens au processus leucémique. Le diagnostic est ici encore celui de leucémie aiguë greffée sur une leucémie myéloïde. Ce qui retient particulièrement l'attention, c'est que dans l'un et l'autre cas il y a opposition entre la clinique et le laboratoire. La leucose aiguë se manifeste par de nombreux signes. La sympto-

matologie n'est pas toujours aussi riche que dans ces deux cas, et dans l'un et l'autre, à aucun moment l'examen hématologique ne donne d'autres résultats que ceux caractérisant la leucémie myéloïde classique.

---



## APPARITION DU PROCESSUS LEUCÉMIQUE AIGU AU COURS DES LEUCÉMIES MYÉLOIDES

---

A la suite de SABRAZES, les hématologues ont eu l'attention attirée sur les phénomènes caractéristiques de leucose aiguë au cours des leucémies myéloïdes; c'est ainsi qu'en 1913 AUBERTIN et GAILLARD rapportent une observation de leucémie myéloïde chronique au cours de laquelle on assiste à une transformation en leucémie aiguë à myéloblastes.

Il s'agit d'une femme de 35 ans, suivie dans le service du Professeur VAQUEZ depuis septembre 1909 pour une leucémie myéloïde classique et traitée par la radiothérapie. Ce traitement est cessé en juin 1911. Le chiffre leucocytaire est alors de 175.000 sans perturbation de la formule.

En septembre, après quelques poussées fébriles antérieures, la malade est subitement prise de fièvre intense. Cependant il n'existe pas de phénomène pathologique surajouté. On trouve simplement quelques râles humides, sans souffle, à la base droite qui disparaissent par application de révulsif alors que la *fièvre* persiste et se maintient aux environs de 40°. Cette température persiste sans aucune rémission jusqu'à la mort qui se produit six semaines après l'apparition de la poussée fébrile. Cette fièvre ne s'est pas accompagnée de frissons. Les ganglions ne sont pas augmentés de volume. Par contre, existence d'hémorragies gingivales et utérines.

La malade souffre de vomissements fréquents de bile pure. La rate devient énorme débordant d'un travers de main à droite de l'ombilic, remplissant toute la fosse iliaque droite. La malade est en proie à une dyspnée extrême, progressive qui accompagne une défaillance cardiaque. La mort survient par asphyxie. Une semaine auparavant, un examen de sang a été pratiqué donnant les résultats suivants :

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| Polys neutro. ....                    | 14,5 % |
| Polys éosino. ....                    | 2      |
| Myélocytes neutro. ....               | 9,5    |
| Eosino. ....                          | 1,5    |
| Basophiles ....                       | 0,5    |
| Lymphocytes ....                      | 1      |
| Grands lymphocytes ....               | 0,5    |
| Myéloblastes à protoplasme clair .... | 75     |
| Basophiles ....                       | 5,5    |

Les formes granuleuses ont considérablement diminué : on en comptait 52,5 % en septembre 1909, par contre les myéloblastes sont passés de 3,5 à 80,5. La plupart sont de grandes cellules beaucoup plus grandes que les myélocytes, à noyau irrégulier, polylobé, à protoplasme clair qu'on ne peut confondre avec les grands mononucléaires du sang. Certaines cellules sont nettement et fortement basophiles. C'est donc le tableau hématologique de certaines formes de leucémies aiguës. Ces éléments existaient déjà au premier examen, avec les mêmes caractères si ce n'est la taille un peu plus petite, mais dans la proportion de 3 %. Ils ont donc notablement augmenté, attestant d'une augmentation de l'impuissance du tissu myéloïde. Cette transformation a accompagné la transformation clinique de la maladie se traduisant par l'augmentation de volume considérable de la rate, la fièvre et les phénomènes hémorragiques.

Dans ce cas, nous assistons à l'évolution, à la fois clinique et hématologique en leucémie aiguë, d'une leucémie myéloïde. Cependant, ce n'est que cinq semaines après l'apparition de la température à 40° que la formule

hématologique peut être mise en parallèle avec les faits cliniques sur lesquels elle accuse un retard notable.

En février 1936, J. BARBIER et H. BOUCHER publient une observation caractéristique qu'ils considèrent comme intermédiaire entre le syndrome leucémique aigu et le syndrome leucémie myéloïde.

Il s'agit d'un homme de 53 ans qui souffre depuis plusieurs années de poussées de furonculose rebelle. En octobre 1933, il fait une angine aiguë avec phlegmon de l'amygdale. En décembre 1934, nouvelle angine aiguë. Depuis cette date, il présente une température élevée, irrégulière, avec mauvais état général, asthénie et pâleur. A l'examen, en janvier 1935, le malade pâle, asthénique est difficilement examinable, dyspnéique au moindre mouvement. Sa température est à 39°. L'examen cardiaque révèle un souffle systolique anémique. La rate est augmentée de volume, débordant les fausses côtes de 3 à 4 travers de doigt, de consistance ferme mais non dure. On ne trouve pas d'augmentation notable du volume des ganglions.

La bouche est le siège d'une stomatite intense avec muqueuse très rouge, ulcérations, fausse membrane sur les piliers et le voile.

Une hémoculture est pratiquée. Le résultat est négatif. L'héogramme est le suivant :

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Globules rouges .....       | 2.914.000  |
| Globules blancs .....       | 73.000     |
| H. ....                     | 40, avec : |
| Polys neutro. ....          | 15 %       |
| Eosino. ....                | 2          |
| Lymphocytes ....            | 15         |
| Grands mononucléaires ..... | 2          |
| Myélocytes neutro. ....     | 66         |
| Pas de normoblastes.        |            |
| Pas de mégalo blastes.      |            |

Le malade meurt subitement après avoir présenté dans les dernières heures des épistaxis et du purpura hémorragique diffus. Un

examen de sang pratiqué in extremis donne la formule suivante :

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Globules rouges .....       | 1.280.000  |
| Globules blancs .....       | 110.000    |
| H. ....                     | 25, avec : |
| Polys neutro. ....          | 20 %       |
| Lymphocytes .....           | 12         |
| Moyens mononucléaires ..... | 9          |

et 55 % de formes anormales parmi lesquelles :

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Myéloblastes .....         | 5 %  |
| Promyélocytes neutro. .... | 8    |
| Myélocytes neutro. ....    | 34,5 |
| Métamyélocytes .....       | 4,5  |
| Cellules dégénérées .....  | 7    |

Faible anisocytose, et poikilocytose : intense polychromatophilie.

L'autopsie montre de nombreuses taches ecchymotiques sur tout le corps. La base du poumon gauche est le siège d'une broncho-pneumonie terminale. Le foie, de volume normal est le siège d'une hémorragie sous corticale. La rate de 700 g., est molle sans péri-splénite. Les ganglions sont légèrement hypertrophiés, de consistance molle.

Dans la moëlle osseuse, le tissu a presque complètement disparu, remplacé par des flots cyaniques.

A l'examen histologique, les ganglions ont perdu leur architecture normale remplacée par une infiltration leucémique considérable dans laquelle se trouvent de très nombreuses cellules souches.

La moëlle osseuse est caractérisée par l'absence de tissu graisseux, des éléments rouges peu abondants, l'hyperplasie des cellules embryonnaires. Il n'y a pas de mégacaryocytes.

Sur les coupes de rate, les corpuscules de Malpighi ont presque complètement disparu. Les sinus de Billroth sont peu reconnaissables. L'infiltration interstitielle est considérable constituée surtout par des myélocytes neutro et des hématies nucléées ; pigment abondant ; nombreuses images de macrophagie, pas de mégacaryocytes. Les reins sont le siège d'une infiltration considérable

par les cellules souches sans lésion du parenchyme présentant son maximum dans les zones périganglionnaires et à l'intérieur même du glomérule de Malpighi. Rares plages infiltrées de polynucléaires éosinophiles, de préférence au voisinage des glomérules.

Dans cette observation de J. BARBIER et H. BOUCHER, nous sommes en présence d'un cas de leucose aiguë bien caractérisée cliniquement, angine rouge, stomatite; température élevée et oscillante, ne cédant pas; tendance hémorragique caractérisée par les épistaxis, le purpura, retrouvée à l'autopsie sous forme de nombreuses taches ecchymotiques, d'hémorragie hépatique sous corticale. On ne note que 8 pour cent de myéloblastes, dont la présence signe le caractère aigu de la maladie, mais dont le nombre est loin d'être en rapport avec l'intensité et la gravité des phénomènes cliniques observés.

Cette observation met en valeur toute la relativité de l'hémogramme dans le diagnostic des leucémies myéloïdes, aiguës. A aucun moment celui-là n'a été en accord avec celle-ci. Par opposition, la nécropsie apporte la confirmation du diagnostic. Foie et reins sont largement infiltrés par les cellules souches en même temps que la moëlle osseuse est le siège d'une forte hyperplasie des cellules embryonnaires. Notons ce fait sur lequel nous aurons à revenir à propos d'observations ultérieures qui en apportent d'autres exemples.

---



## LE SYMPTÔME FIÈVRE DANS LES LEUCÉMIES MYÉLOIDES AIGÜES

---

La fièvre est un symptôme caractéristique des poussées aiguës au cours des leucémies myéloïdes. Elle manque rarement. Elle s'accompagne souvent d'autres signes de leucose aiguë : adénopathies, hémorragies par exemple, mais elle peut être aussi le seul symptôme.

En 1930, Audibert RAYBAUD et AMEDEO rapportent une observation de leucémie myéloïde à évolution rapide et à allure infectieuse aiguë.

Leur malade, espagnol, jeune, paludéen, entre à l'hôpital pour un syndrome infectieux avec température à grandes oscillations, splénomégalie considérable, pâleur des muqueuses et des téguments. La quinine est sans effet sur cette température. L'examen fait porter le diagnostic de leucémie myéloïde confirmé par une formule sanguine typique. La radiothérapie amène une grosse régression de la splénomégalie et de l'hépatomégalie. Le chiffre globulaire tend vers la normale, cependant la formule sanguine reste bigarrée. L'état général s'aggrave progressivement. On cesse la radiothérapie. La température qui s'était stabilisée reprend ses grandes oscillations quotidiennes. Le malade meurt bientôt cachectique.

*A aucun moment on ne note la présence de cellules souches indifférenciées. L'étude histologique n'a révélé que quelques très rares*

éléments de ce type au niveau d'un nodule leucémique de la base du poumon gauche.

L'examen anatomo-pathologique, pratiqué par M. RAYBAUD, montre d'abondantes cellules primitives.

Dans cette observation, la leucémie myéloïde diagnostiquée cliniquement et hématologiquement a eu l'évolution rapidement fatale d'une leucose aiguë. Les manifestations cliniques de ce processus ont été extrêmement réduites puisqu'elles se résument à la fièvre, à grandes oscillations, pseudo-palustre, ne cédant qu'à la radiothérapie et reprenant dès qu'on cesse celle-ci. Cependant le caractère de leucémie aiguë est signé par la présence d'éléments indifférenciés, bien que très rares, dans le nodule leucémique du poumon gauche et par l'abondance des cellules primitives à l'examen anatomo-pathologique. *A aucun moment l'hémogramme n'a signé la poussée aiguë* pour laquelle la clinique seule et sur un seul symptôme permettait d'aiguiller le diagnostic. Nous trouvons ici un autre exemple du fait que la signature est parfois apportée uniquement par l'examen des pièces prélevées à l'autopsie.

J. OLMER et BOUDOURESQUE ont étudié la fièvre au cours des leucémies myéloïdes, les poussées fébriles pouvant survenir au cours de la maladie ou à la période terminale, s'accompagnant ou non de l'apparition d'éléments très jeunes dans le sang circulant. En 1937, ils publient plusieurs observations illustrant l'un et l'autre cas.

Un de leur malade est amené à consulter par des troubles digestifs et des douleurs dans l'hypocondre gauche. A l'examen est découverte une importante splénomégalie. La formule sanguine confirme le diagnostic. Après un traitement radiothérapique, cet homme sort de l'hôpital où il était entré huit mois auparavant et reprend son métier de jardinier. Un an plus tard, apparition d'anémie avec

*douleurs* et *asthénie* en même temps que la *température s'élève à 40° au cours d'accès précédés de frissons* suivis de *sueurs* et *durant de trois à quatre heures*. La formule sanguine montre de *rare*s myélocytes, quelques myéloblastes, quelques cellules indifférenciées. Dans le frottis de rate après ponction splénique on trouve :

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| Polys neutro. ....            | 55 % |
| Baso. ....                    | 3    |
| Lymphocytes ....              | 14   |
| Métamyélocytes ....           | 8    |
| Myélocytes neutro. ....       | 6    |
| Eosinophiles ....             | 4    |
| Myéloblastes ....             | 3    |
| Cellules indifférenciées .... | 6    |
| Hématies nucléées ....        | 7    |

Pendant toute l'évolution qui se fait rapidement vers la mort, on note de grands accès fébriles à 40° au cours desquels toutes les hémocultures sont négatives.

Cette poussée aiguë terminale s'accompagne de cellules indifférenciées et de myéloblastes signant la transformation du processus chronique ancien en leucose aiguë.

Les auteurs signalent une grande variété dans la symptomatologie des poussées aiguës terminales des leucémies myéloïdes. La température en est le fait clinique le plus évident bien qu'ils notent toutefois son inconstance. Elle est alors remplacée par un ou plusieurs signes de leucémie aiguë. Ils attirent l'attention sur la discordance possible entre la clinique et le laboratoire, signalant qu'on peut voir l'apparition de myéloblastes sans élévation de température et le contraire. Cela n'est pas étonnant puisque la température peut manquer dans les caractères de la poussée aiguë, et ceci correspond à ce que nous avons pu observer. Ils citent à cet effet MM. MECKLEN WOLF et MELNOTTE qui ont pu observer un malade atteint d'ané-

mie grave ayant 70 % de myéloblastes dans la formule leucocytaire sans hyperthermie, sans splénomégalie, sans gros foie, mais présentant quelques hémorragies discrètes. La fièvre apparaît en même temps que cellules indifférenciées et myéloblastes deviennent nombreux dans le sang. Ces mêmes auteurs rapportent le cas d'un malade de 54 ans atteint de leucémie myéloïde au cours de laquelle il fait des poussées fébriles aiguës passagères et répétées. La première s'accompagne d'hémorragies et de l'apparition de nombreux myéloblastes dans la formule sanguine. En même temps qu'elle régresse, disparition des myéloblastes dans la formule sanguine. Les autres poussées sont moins intenses et ne s'accompagnent pas de réaction sanguine.

Dans le service du Professeur OLMER, ils ont l'occasion d'observer un cas de leucémie myéloïde dont pendant plusieurs mois, *la fièvre* est le seul symptôme de poussée aiguë. *Il n'a jamais été possible à aucun moment, de mettre en évidence dans le sang, de réaction myéloblastique* pour expliquer la température.

Le malade âgé de 42 ans, cuisinier à bord, souffre depuis un an de point de côté gauche, doux, persistant, s'accompagnant de température qui fait penser à une bacillose et envoyer le malade se reposer à la campagne, d'où il revient fin août 1936. Il est amaigri, couvert de sueurs, il présente une volumineuse hypertrophie de la rate. Celle-ci atteint 22 cm. sur la ligne mamelonnaire, descend jusqu'à 2 cm. au dessous de l'ombilic, atteint la ligne médiane. Le bord antérieur est crénelé, nettement perçu. La surface est régulière. Elle est douloureuse à la palpation qui engendre une quinte de toux.

Le foie est également hypertrophié et douloureux à la pression avec défense nette. Polymicroadénopathie cervicale et axillaire : quelques ganglions plus volumineux aux plis inguinaux surtout à droite. Le reste de l'examen est négatif.

L'examen du sang montre l'existence de :

2.520.000 globules rouges.

154.000 globules blancs, avec de nombreux myélocytes, une cellule indifférenciée.

Le frottis de rate donne la même formule à myélocytes; 2 cellules indifférenciées sur 100; le temps de coagulation est légèrement augmenté, le caillot rétractile mais avec abondant dépôt de globules rouges.

Existence d'un début de rétinite de l'œil droit décelé à l'examen du fond d'œil. En septembre 1936, rate volumineuse température à 37 le matin, à plus de 38 le soir avec accès à 39°9 précédés de frissons, suivis de sueurs; traitement radiothérapique. A la seconde séance, apparition d'énormes hématomes fessiers bilatéraux comprimant les sciatiques. Une numération faite avant la troisième séance montre un taux de leucocytes atteignant 170.000 pour descendre à 8.000 après la séance sans changement de la formule. A la quatrième séance, grande amélioration. La rate diminue de volume, l'état général est meilleur bien que le malade ait été très anémié par les hématomes. La température reste élevée, aux environs de 38, parfois plus de 39. Les globules blancs sont à 30.000 avec métamyélocytes et myélocytes. L'état fébrile s'accompagne d'autres manifestations de leucose aiguë; épistaxis, nombreux hématomes traduisant la tendance hémorragique, adénopathies. On opère une transfusion de 100 cc. en intramusculaire après laquelle on trouve dans le sang 124.000 globules blancs avec myélocytes, promyélocytes et quelques cellules indifférenciées. L'état général s'améliore, la température se stabilise aux alentours de 38°. Au début de décembre l'amélioration persiste: présence dans le frottis de moëlle de métamyélocytes abondants et de quelques myéloblastes. L'amélioration continue. En fin décembre, un examen de sang donne 55.000 globules blancs avec nombreux myélocytes et quelques cellules indifférenciées. Dans le frottis de moëlle osseuse; absence complète de myéloblastes et de cellules indifférenciées.

Cet état fébrile prolongé caractérise une leucémie myéloïde aiguë. La fièvre y est accompagnée de manifestations hémorragiques sous forme d'hématomes et d'anémie. Cependant, la formule sanguine reste celle d'une

leucémie myéloïde. Les myéloblastes et les cellules indifférenciées y sont en très petite quantité, ou même manquent totalement. A noter également le rôle bienfaisant des rayons X sur ces poussées aiguës.

Ce rôle est montré dans une observation des mêmes auteurs dont un des malades présente une fièvre pseudo-palustre avec accès tous les soirs et la nuit accompagnés de frissons et de sueurs. De plus le malade est asthénisé et présente des ecchymoses faciles. La formule met en évidence la présence de nombreuses cellules souches dans le sang circulant. Spléno et hépatomégalie, pas d'adénopathies. La radiothérapie amène une amélioration nette qui subsiste quatre mois plus tard. Quatre séances de radiothérapie ont soufflé pour faire régresser les signes cliniques et sanguins. Revu quelques mois après alors qu'une poussée aiguë semblait se préparer et était annoncée par la présence de nombreux myéloblastes dans le sang, le malade a eu cette poussée enrayée par les rayons X. Dix mois après, l'amélioration se maintient toujours.

Il en est de même pour un malade de CLUZET LEDOUX et BESANÇON, jeune homme de 24 ans avec grosse rate à l'ombilic hémithorax droit, température à 38, 38°5 dont le sang renfermait 492.000 leucocytes dont 38 % de cellules indifférenciées. La radiothérapie profonde et des inhalations de thorium amènent une amélioration notable. La formule ne contient plus que 7 % de cellules indifférenciées.

Dans ces cas de leucose aiguë au cours de leucémies myéloïdes, la roentgenthérapie au lieu d'avoir un effet néfaste comme on l'avait prétendu a, au contraire une action heureuse. Elle fait généralement passer la maladie du plan aigu au plan chronique, comme nous avons pu également l'observer chez les malades de M. le Professeur MARCHAL.

## LES ADÉNOPATHIES

---

Il semble assez osé de parler d'adénopathies au cours de leucémies myéloïdes. L'hypertrophie ganglionnaire étant considérée comme un caractère clinique de leucémie lymphoïde. Nous avons vu, dans les observations rapportées plus haut que les adénopathies ne sont cependant pas rares au cours des leucémies myéloïdes et que leur constatation a une grande valeur, seules ou associées à de la fièvre, de l'anémie ou tel autre symptôme de leucémie aiguë, elles caractérisent les poussées aiguës au cours de l'évolution des leucémies myéloïdes. Il est à noter que cette adénopathie prend rarement des proportions considérables et reste en général beaucoup plus discrète que dans la leucémie lymphoïde, la note dominante restant la splénomégalie, les cas de leucémie myélogène sans grosse rate étant excessivement rares.

P. Emile WEIL et Isch WALL rapportent à ce sujet, en février 1930, deux observations.

La première concernant un homme de 52 ans, manoeuvre, envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de leucémie myéloïde. Dans les antécédents, on ne trouve rien de spécial à noter, si ce n'est des accès de paludisme contracté aux colonies et qui cèdent spontanément trois mois après son retour en France. C'est dix ans plus tard qu'il ressent des douleurs au niveau des extrémités osseuses et des côtes. Il devient pâle et fatigué. On constate à ce moment une grosse rate, le diagnostic de leucémie myéloïde étant porté, il reçoit une

série de 16 séances de radiothérapie. Le malade très amélioré quitte l'hôpital et cesse tout traitement. Peu à peu, les symptômes du début réapparaissent et le 15 mars 1929, le malade très amaigri est pâle, les muqueuses sont fortement décolorées, et sa température oscille entre 38° et 39°5.

La rate est volumineuse. Son pôle inférieur plonge dans la fosse iliaque droite et son bord antérieur, dur et tranchant atteint l'ombilic. La surface est dure, irrégulière. La palpation est douloureuse. Elle s'accompagne d'hépatomégalie : foie dur, débordant de quatre travers de doigts les fausses côtes.

Dans l'aîne droite, présence d'un groupe ganglionnaire important formé d'une demi-douzaine de ganglions de la grosseur d'une très grosse noix, formant une masse polylobée, saillante sous la peau amaigrie du malade, sans périadénite. On trouve également des ganglions dans l'aisselle droite, un sous-maxillaire gauche : ganglions légèrement hypertrophiés, de la grosseur d'une noisette. Le reste de l'examen est complètement négatif.

L'examen hématologique est le suivant :

|                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| Globules rouges .....                         | 2.780.000 |
| Globules blancs .....                         | 76.200    |
| H. ....                                       | 40        |
| Polys neutro. ....                            | 20 %      |
| Moyens mononucléaires .....                   | 3,5       |
| Grands mononucléaires .....                   | 1,5       |
| Polys. basophiles .....                       | 3         |
| Métamyélocytes neutro. ....                   | 5,5       |
| Myélocytes neutro. ....                       | 10,5      |
| Promyélocytes neutro. ....                    | 2         |
| Cellules souches de différentes tailles ..... | 54        |

Formule indiquant la leucémie myéloïde sur laquelle se greffe un processus aigu signé par les nombreuses cellules souches. Dans ce cas, l'hémogramme indique l'existence d'une poussée aiguë intense, caractérisée cliniquement par la présence des adénopathies multiples et par

la température élevée et des douleurs osseuses. Cette poussée aiguë est d'ailleurs la poussée terminale. Le malade meurt quinze jours plus tard.

La seconde se rapporte à un homme de 46 ans présentant une rate volumineuse descendant à trois travers de doigts au-dessous de l'ombilic. Le malade pâle et fatigué se plaint de point de côté gauche. Sa formule sanguine est alors la suivante :

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Globules rouges .....       | 3.210.000 |
| Globules blancs .....       | 235.000   |
| avec un pourcentage de :    |           |
| Polys neutro. ....          | 21        |
| Métamyélocytes .....        | 32        |
| Lymphocytes .....           | 1,5       |
| Moyens mononucléaires ..... | 3         |
| Polys éosino. ....          | 5         |
| Polys baso. ....            | 2         |
| Myélocytes neutro. ....     | 31,5      |
| Myélocytes éosino .....     | 4         |

Deux séries de rayons X amènent la fonte de la rate et ramènent à 21.000 le nombre des globules blancs. Il continue son traitement hors de l'hôpital. Un an après, le malade est pâle très amaigri. La dernière série de rayons X est restée sans effet. La rate a augmenté de volume et descend dans la fosse iliaque. Elle s'accompagne de la présence dans les deux aînes de masses *formées par une demi-douzaine de ganglions isolés de la grosseur d'une noix*. Les autres groupes ganglionnaires ne présentent que des ganglions minimes dont les plus gros, sous-maxillaires, ont la grosseur d'une amande. *Le malade est fébrile sa température oscille entre 38° et 39°.*

L'examen de sang donne le résultat suivant :

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| Globules rouges ..... | 2.630.000     |
| Globules blancs ..... | 110.000 avec, |
| Polys neutro. ....    | 26            |

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Métamyélocytes .....    | 25,5 |
| Lymphocytes .....       | 3    |
| Polys éosino. ....      | 2    |
| Polys baso. ....        | 8,5  |
| Myélocytes neutro. .... | 18,5 |
| Cellules souches .....  | 12,5 |

Le malade meurt cinq semaines plus tard.

Ce malade, comme le précédent a présenté une poussée aiguë terminale au cours d'une leucémie myéloïde, caractérisée cliniquement par la présence des adénopathies et de la température élevée, oscillante. Cette poussée est signée hématologiquement par la présence de cellules souches dans l'hémogramme.

Les auteurs rapportent également le cas décrit et étudié par FRANCK et ISAAC;

D'un homme de 39 ans porteur de leucémie myéloïde traitée par rayons X. Deux mois après, la seconde série de rayons X est sans résultats, en même temps qu'apparaissent : un ganglion sous-maxillaire puis l'hypertrophie des groupes axillaires et inguinaux, enfin celle des sus-claviculaires. Leur consistance est dure, le volume important. La rate est énorme. L'état reste stationnaire pendant quatre mois, puis les ganglions augmentent encore de volume, en particulier les sus-claviculaires droits. Apparition de violentes douleurs dorsales irradiant en demi-ceinture à gauche. Engourdissement de la cuisse gauche. Les douleurs s'accroissent jusqu'à la mort survenant six semaines plus tard.

Les examens de sang, à la période terminale donnent le résultat suivant :

|                         |                |
|-------------------------|----------------|
| Globules blancs .....   | 218.000 dont : |
| Polys neutro. ....      | 48             |
| Eosinophiles .....      | 5              |
| Basophiles .....        | 5              |
| Myélocytes neutro. .... | 33             |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Eosino. ....                    | 3 |
| Grandes cellules hyalines ..... | 4 |
| Petits lymphocytes .....        | 4 |

A l'autopsie, on trouve une rate énorme accompagnée de gros foie. Les ganglions trachéo-bronchiques sont nettement hypertrophiés sans toutefois être volumineux. En plus des groupes ganglionnaires décelés par la clinique, on trouve les ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux extrêmement augmentés de volume. *Les derniers forment des deux côtés de l'aorte, surtout à gauche, une masse tumorale de 12 cm. de diamètre, enfermant dans sa masse l'uretère gauche dans tout son parcours.*

A l'examen microscopique, la moëlle osseuse se montre entièrement formée de myélocytes neutro et éosino. Les cellules hyalines sont rares.

La rate présente une transformation myéloïde complète. Les capillaires hépatiques sont bourrés de myélocytes, myéloblastes et hématies nucléées. L'aspect des ganglions est très particulier. Aucun d'eux n'a gardé sa structure normale. Ils sont formés par la juxtaposition continue, en nappe, ne s'interrompant qu'au niveau des capillaires, bourrés de cellules myéloïdes et d'hématies, de petites cellules homogènes à noyau petit, rond, fortement coloré, entouré d'une étroite bande protoplasmique souvent à peine visible, se distinguant à première vue des cellules myéloïdes emplissant les capillaires.

Dans cette observation, nous sommes mis en présence d'une poussée aiguë terminale au cours d'une leucémie myéloïde, poussée aiguë caractérisée cliniquement par une forte adénopathie et uniquement par elle. *L'examen hématologique*, dans ce cas, contrairement au précédent *n'en apporte nullement la signature* bien qu'il soit fait peu de temps avant la mort. Par contre, l'examen histopathologique décèle dans les ganglions la présence d'innombrables cellules qui présentent les caractères des cellules embryonnaires, rendant compte par leur grand nom-

bre de l'intensité de cette poussée. Ici encore, c'est seulement à l'autopsie qu'est apporté le diagnostic hémato-logique.

Un cas analogue est rapporté par MM. N. FIESSINGER, R. MORICAUD et C.-M. LAUR.

Un jeune homme de 20 ans, radiotélégraphiste sur un bateau éprouve en juillet 1933 une *pensanteur dans l'hypocondre gauche et constate une tuméfaction à ce niveau*. En septembre, s'ajoute à ce symptôme *l'augmentation de volume des ganglions cervicaux et sous-maxillaires*. On note en même temps une série de petits ganglions indolores dans l'aisselle gauche puis dans la droite. Le malade ne se sent pas fatigué. Il n'a pas de fièvre et garde bon appétit. Un examen de sang pratiqué le 15 septembre donne pour résultat :

Globules rouges : 5.000.000.

Globules blancs : 420.000, parmi lesquels prédominent les myélocytes. Le malade reçoit alors seize séances de radiothérapie : huit sur la rate et huit sur les ganglions amenant une amélioration fugace. Le malade entre alors à la Charité. A l'examen, le 4 décembre, on trouve des paquets ganglionnaires tuméfiés au cou, à l'angle des mâchoires, adénopathie maxillaire, inguinale. Dans les aînes on trouve trois ou quatre ganglions de la grosseur d'une noix. La rate, hypertrophiée, est lisse, résistante, s'étendant sur 11 cm. et dépassant l'ombilic à droite. Le foie est normal, non douloureux.

Le sang présente 600.000 globules blancs dont la moitié environ sont des éléments immaturés de la série myéloïde. Pas d'anémie mais une réticulocytose élevée (15 %), quelques normoblastes.

Neuf séances de radiothérapie abaissent le nombre des globules blancs à 105.000 puis à 82.000. Le malade quitte alors l'hôpital. La rate n'a pas changé de volume, mais l'adénopathie a régressé surtout aux aînes et aux aisselles.

Le malade est revu le 15 mars après un séjour à la campagne.

Il n'a pas maigri, il reste toujours apyrétique. A l'examen du sang on trouve :

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| Globules rouges ..... | 2.790.000      |
| Globules blancs ..... | 424.500 dont : |

50 % de cellules myéloïdes immatures, parmi lesquelles 30 % de myéloblastes. Présence de globules rouges nucléés. Le malade entre à nouveau à l'hôpital.

*La rate est toujours très grosse, dure, lisse occupant tout l'hypocondre gauche, dépassant l'ombilic de 8 à 10 cm. Dans les aînes, volumineux paquets ganglionnaires mobiles, indolores, parallèles à l'arcade crurale se prolongeant sur la face interne de la cuisse. Aux aisselles et au cou, adénopathies énormes. Ces dernières gênent la déglutition, déforment le faciès. Il n'y a pas d'hémorragies. Les urines sont riches en urates.*

Le 20 mars, *angine rouge s'accompagnant de température à 38°9* qui s'améliore rapidement, mais le 26 mars, le malade pâle, fatigué est couvert de sueurs profuses, présentant de légers troubles psychiques. *On note une baisse de l'acuité visuelle* allant en quelques heures jusqu'à l'amaurose complète; légère paralysie faciale droite, hémiplegie gauche et mort dans le coma le 27 mars.

A l'autopsie on trouve une rate de 3 kilogs. lisse, régulière, non adhérente. Le foie est de 3 kg. 850, lisse, non scléreux. Le mésentère est infiltré de masses ganglionnaires dont les éléments vont du volume d'une noix à celui d'une mandarine; consistance molle, non adhérente. Il n'existe pas d'ascite. Il n'y a pas d'adénopathie médiastinale importante.

A l'examen histologique, la rate présente les lésions d'une leucémie myéloïde typique mais avec prédominance de cellules souches. Les ganglions sont infiltrés de nombreuses cellules à gros noyau clair.

Dès le début de la maladie de ce jeune homme, on trouve une importante adénopathie. Les rayons X l'ont faite régresser, mais elle reparait, volumineuse dans la poussée terminale. Vers la fin de l'évolution les auteurs

ont noté une augmentation des cellules souches indifférenciées à protoplasme volumineux et pâle, à noyaux vasculaires dont la chromatine est en réseau lâche. *A aucun autre moment on ne note la présence de cellules souches.* C'est, une fois de plus l'autopsie qui affirme le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë en mettant en évidence la présence de nombreuses cellules souches dans la rate et les ganglions.

MM. H. GOUNELLE et J. KABAKER, dans une communication à la Société d'hématologie, du 5 mars 1937, rapportent un cas de « leucémie myéloïde dans laquelle l'hypertrophie ganglionnaire existait dès le début de l'affection qui a évolué sur le mode subaigu ».

Le malade, mineur, âgé de 51 ans est envoyé à l'hôpital pour mauvais état général, adénopathies volumineuses généralisées, spléno et hépatomégalie. Le début de sa maladie en février 1933 s'est caractérisé par un état subfébrile, de l'inappétence, des sueurs nocturnes, de la toux et de l'expectoration. Un premier traitement de rayons ultra-violets avait été fait. Après un furoncle de la lèvre supérieure, l'état du malade s'était aggravé, les ganglions avaient rapidement grossi et le malade était très amaigri.

Dans ses antécédents, rien à signaler si ce n'est quelques épistaxis légères. A l'examen on trouve une *énorme adénopathie* cervicale bilatérale réalisant l'aspect proconsulaire. Les ganglions, non adhérents à la peau, sont légèrement douloureux. Aux creux axillaires, ganglions du volume d'un œuf de poule, ganglions inguinaux moins volumineux. L'abdomen est volumineux. Toute la moitié gauche en est occupée par une très grosse rate dont le diamètre longitudinal atteint 35 cm., douloureuse à la pression — hépatomégalie. Le foie dur, lisse, douloureux à la pression débord de quatre travers de doigt le rebord costal. *La température est à 39°.* L'examen radiologique ne montre pas d'hypertrophie des ganglions hilaires.

La biopsie d'un ganglion cervical montre une structure ganglionnaire modifiée sans toutefois être bouleversée. Le ganglion sclérosé,

infiltré de leucocytes; homogénéisation du tissu lymphoïde au fort grossissement. Du point de vue cytologique on trouve des lymphocytes assez peu nombreux et écartés, dissociés par de nombreuses cellules souches.

Un traitement radiothérapique associé aux antianémiques amène une chute de la température à 37° et une diminution de volume de la rate. Cette amélioration ne dure pas; l'asthénie s'accroît. Le 17 mai épistaxis abondante résistant aux tamponnements, ne cédant qu'à une transfusion. A ce moment, la formule sanguine est la suivante :

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| Globules rouges .....                                   | 1.500.000 |
| Globules blancs .....                                   | 9.000     |
| H. ....                                                 | 25        |
| Cellules souches .....                                  | 12 %      |
| Noyaux isolés de cellules souches sous cytoplasme ..... | 5         |
| Cellules monstrueuses .....                             | 0,5       |
| Promyélocytes .....                                     | 6         |
| Myélocytes .....                                        | 4         |
| Métamyélocytes .....                                    | 5         |
| Polys neutro. ....                                      | 0,5       |
| Baso. ....                                              | 1,5       |
| Lymphocytes .....                                       | 1         |

Le malade meurt fin mai au milieu d'accidents d'œdème généralisé.

Il s'agit là d'une leucémie myéloïde à marche subaiguë, dont le caractère se marque cliniquement par de volumineuses adénopathies s'accompagnant de température élevée et un peu plus tard d'hémorragies abondantes sous forme d'épistaxis. Hématologiquement cette évolution aiguë est signée par la présence dans l'hémogramme de nombreuses cellules souches. On peut remarquer cependant, que les auteurs ne notent cette présence qu'à la période toute terminale. Au début elles restaient localisées

dans la rate et les ganglions. La biopsie d'un ganglion a montré ce dernier fait et l'épreuve de la spléno contraction a mis en évidence le premier en faisant passer de 4 à 10 le pourcentage de cellules souches dans la formule leucocytaire, dix minutes après l'injection.

Les formes spléno-adénique de la leucémie myéloïde qui répondent aux faits anciens dénommés leucémies mixtes semble bien être des intrications des processus leucémiques aigus et chroniques; l'adénopathie souvent d'ailleurs associée à quelqu'autre symptôme, manifestant cliniquement la poussée, ou l'évolution aiguë d'une leucémie myéloïde, dont la gravité paraît être en relation avec l'importance des adénopathies.

---

## VALEUR RELATIVE DE L'HÉMOGRAMME DANS LE DIAGNOSTIC DES LEUCÉMIES MYÉLOIDES AIGÜES

---

Nous avons vu combien étaient fréquentes et diverses les formes aiguës au cours des leucémies myéloïdes. En retraçant quelques-unes des observations publiées sur ce sujet, nous avons été frappée par le désaccord, quasi constant, existant entre la clinique et les données hématologiques. Alors qu'on pensait que l'apparition brusque des leucoblastes dans l'hémogramme et le myélogramme signait les poussées aiguës dont l'intensité aurait été en relation avec le plus ou moins grand nombre de cellules souches dans le frottis de sang ou de moelle, nous avons vu l'indépendance des manifestations cliniques et des données de laboratoire. Attendre la signature fournie par le microscope pour faire le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë pourrait réserver bien des mécomptes. La clinique est en général beaucoup plus précoce que le laboratoire et celui-ci peut même être complètement en défaut, la signature n'étant donnée que dans la période pré-agonique ou même à l'autopsie.

A l'appui de cette thèse nous rapportons quatre observations communiquées par MM. G. MARCHAL et L. MALLET à la Société d'hématologie. Nous avons pu observer les deux autres dans le service de Monsieur le Professeur MARCHAL.

*Observation n° 1.*

Mademoiselle Ebe..., âgée de 38 ans, présente une leucémie myéloïde de type classique. Le début apparent de la maladie se situe en janvier 1932. Elle se présente avec une splénomégalie marquée. La rate emplit presque toute la moitié gauche de l'abdomen. Un examen sanguin pratiqué à ce moment donne les résultats suivants :

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| Hématies .....             | 3.560.000    |
| Leucocytes .....           | 267.000 avec |
| Polys neutro. ....         | 41 %         |
| Myélocytes .....           | 46           |
| Promyélocytes neutro. .... | 11 %         |

Cet examen hématologique apporte la signature du processus de leucémie myéloïde. Deux séries de téléroentgentherapie totale suffisent pour faire disparaître la splénomégalie et ramener à 7.200 le nombre des leucocytes en même temps que se raréfient les myélocytes.

Malgré ce succès, une troisième, puis une quatrième séance de téléroentgentherapie totale deviennent progressivement insuffisantes. On assiste à une nouvelle augmentation du volume de la rate en même temps que la leucocytose remonte à 34.000 avec réapparition des myélocytes dans la proportion de 33 %. Il faut pour obtenir un résultat faire deux séries de radiothérapie localisées sur la rate.

En septembre 1934, à côté de la splénomégalie redevenue considérable, on note de la *douleur à la pression du sternum* on fait une transfusion de 250 cc. de sang.

Le 18 octobre 1934, frisson puis apparition de fièvre persistante entre 38 et 40°. A partir de ce moment, la poussée aiguë se développe progressivement avec cachexie, anémie. Les hématies sont tombées à 2.000.000 ; 25.000 leucocytes avec 30 % de myélocytes. *A aucun moment, même à la période pré-agonique les leucoblastes ne dépassent le taux de 4 % dans l'hémogramme.*

L'autopsie a pu être pratiquée. On a trouvé une rate énorme.

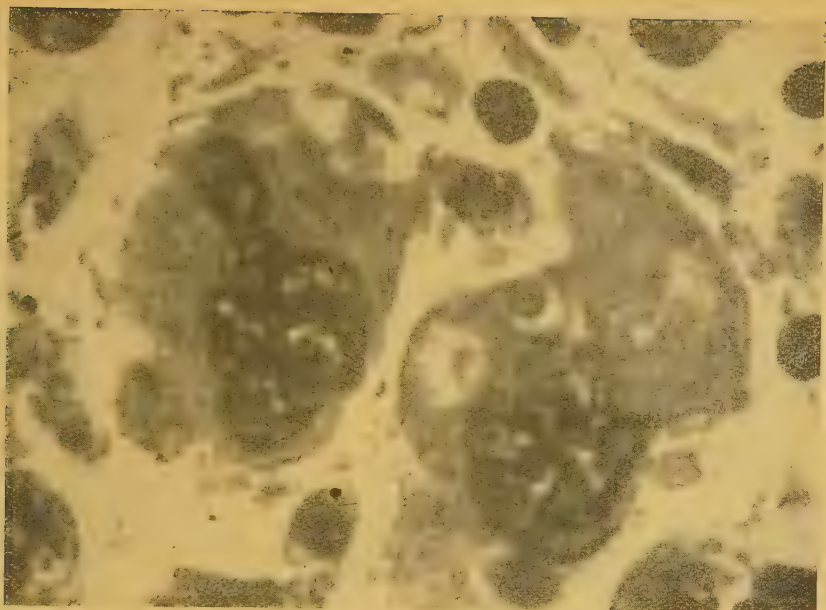


Figure 1

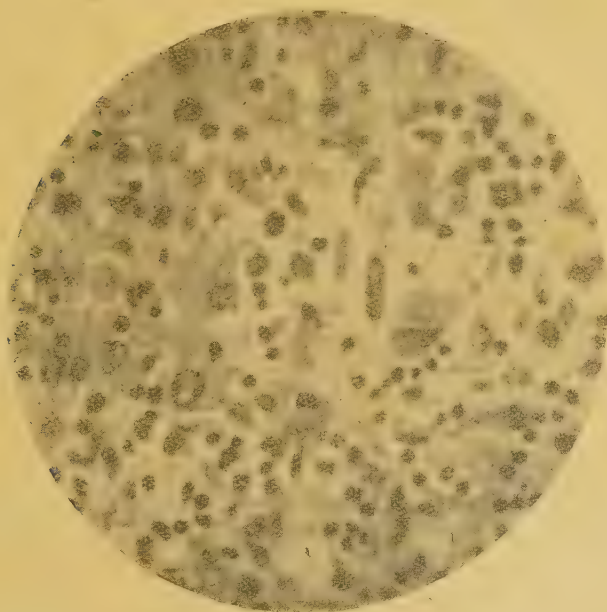


Figure 2

Le foie était également augmenté de volume. Fait plus curieux on notait la présence d'adénopathies abdominales, le long de l'aorte et sous le hile du foie, ainsi que l'existence d'adénopathies trachéo-bronchiques alors qu'à l'examen clinique on n'avait pas mis en évidence d'adénopathies superficielles.

A l'examen histologique on note pour la rate : la transformation myéloïde de la pulpe rouge, infiltrant les corpuscules de Malpighi ; prédominance de myélocytes, assez nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; quelques normoblastes, quelques mégacaryocytes jeunes ; les leucoblastes sont peu nombreux.

Pour le foie, infiltration diffuse des cellules mononucléées. Leucoblastes en plus grand nombre que les myélocytes.

Les reins ne sont infiltrés que partiellement par des amas de myélocytes. La moelle osseuse, costale et vertébrale montre la prédominance de myélocytes ; présence de polynucléaires ; leucoblastes assez nombreux ; normoblastes raréfiés.

Quant aux ganglions abdominaux, leur structure se montre totalement bouleversée et polymorphe. Sclérose interstitielle importante ; nombreux myélocytes disséminés ; assez nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; assez nombreux mégacaryocytes à divers stades de leur évolution ; on en compte jusqu'à trois par champ. Quelques normoblastes. Assez nombreux leucoblastes. Vestiges d'amas lymphocytaires ; congestion avec plusieurs groupes de macrophages.

Les ganglions trachéo-bronchiques montrent un aspect identique avec moins de mégacaryocytes et davantage de macrophages (figures 1 et 2).

Cette leucémie myéloïde s'est terminée, comme c'est le cas fréquemment observé, par une poussée aiguë. Celle-ci ne s'est caractérisée cliniquement que par la fièvre s'accompagnant de cachexie et d'anémie. L'adénopathie ne s'est jamais extériorisée. Elle n'a été décelée qu'à l'autopsie. La répartition des cellules souches était très inégale. Très peu nombreuses dans le sang, à peine en plus

grand nombre dans la moëlle, la rate et les ganglions. Elles ne prédominaient que dans le foie.

La structure ganglionnaire surtout est profondément remaniée. Ces ganglions sont le siège d'une métaplasie myéloïde globale comme en témoignent, à côté de nombreux myélocytes, les mégacaryocytes, les polynucléaires éosinophiles et quelques normoblastes. Cet aspect de myélose se retrouve dans la rate quoique de façon moins nette. Les mégacaryocytes simulent, en certains endroits, les cellules de Sternberg. La sclérose et les éosinophiles qui les accompagnent pourraient aider à confondre cette métaplasie ganglionnaire qui déborde le cadre leucémique avec celle de la lympho-granulomatose maligne et pose le problème des relations entre les différentes perturbations sanguines.

*Observation 2.*

Mlle Sa..., âgée de 17 ans, le début apparent se situe en juillet 1942, où brusquement sont apparues de l'asthénie et de l'anorexie avec une fièvre continue entre 38 et 38°5, pâleur.

A l'examen le 25 juillet 1942, on ne trouve ni grosse rate ni gros foie ni ganglions superficiels. Le diagnostic est apporté par l'hé-mogramme :

Hématies : 2.820.000, avec anisocytose et polychromatophilie.

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| H. ....                    | 55      |
| Leucocytes .....           | 155.000 |
| avec la formule suivante : |         |
| Polys neutro. ....         | 47      |
| Eosino. ....               | 3,5     |
| Baso. ....                 | 0,5     |
| Monocytes .....            | 3,5     |
| Métamyélocytes .....       | 6       |
| Myélocytes neutro. ....    | 27      |
| Eosino. ....               | 45      |

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Promyélocytes .....      | 2         |
| Leucoblastes .....       | 3         |
| Cellules de Rieder ..... | 3         |
| Normoblastes .....       | 13        |
| et macroblastes .....    | 1 % leuc. |

On fait de l'hépatothérapie en injections intramusculaires et trois transfusions sanguines du 27 juillet au 6 août. La poussée aiguë initiale s'apaise et l'état général s'améliore pendant qu'on assiste à une reprise de l'appétit. Le 9 août, la formule sanguine donne le résultat suivant :

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| Globules rouges .....                                              | 4.000.000 |
| Globules blancs .....                                              | 152.000   |
| avec 2 % de leucoblastes et 4 normoblastes pour<br>100 leucocytes. |           |

On profite alors de cette amélioration pour commencer la téléroentgenthérapie totale à doses très faibles (trois séances de 3 r. par semaine). La fièvre disparaît et les forces réapparaissent. Parallèlement, la série rouge s'est remontée. Les globules rouges atteignent 4.000.000 à 4.720.000. Par contre, la série blanche s'est montrée résistante : oscillation des leucocytes entre 142.000 et 208.000 avec 40 à 48 % de myélocytes.

Fin août, un traumatisme minime provoque une *ecchymose importante sur un membre inférieur*. A ce moment, dans la formule sanguine, les leucoblastes qui s'étaient réduits à 1 pour cent disparaissent complètement.

Le 5 septembre, quatrième transfusion sanguine, augmentation progressive des doses de téléroentgenthérapie totale de 15 r à 17 r. La leucocytose s'abaisse alors graduellement, présentant des paliers l'un à 65.000, l'autre à 55.000. La série rouge se maintient alors autour de 4.300.000.

La longue série de téléroentgenthérapie totale, composée de 48 séances, se termine le 17 décembre 1942. L'état général est excellent. Les hématies sont au nombre de 4.240.000 avec 18.500 leucocytes dont 12 % de myélocytes. Le 6 janvier 1943 réascension de la

leucocytose à 36.400. Les globules rouges sont à 4.740.000. On recommence alors la téléroentgénéthérapie totale à raison de 20 r par séance. Cette série abaisse les leucocytes entre 7.800 et 15.500 et le taux des myélocytes à moins de 10 %. Elle se termine le 9 mars.

Du 3 avril au 17 avril, troisième série de téléroentgénéthérapie à 25 r par séance. Les leucocytes sont alors aux environs de 20.000, les globules rouges à 4.900.000.

En fin avril, au cours d'un repos à la campagne, apparition de 4 ganglions cervicaux et d'acné du visage. Cette adénopathie fait craindre une poussée aiguë terminale. On ne trouve pas alors de leucoblastes dans le sang. Les leucocytes sont remontés à 61.000. Les hématies restent à un taux élevé : 4.630.000. En raison des premières manifestations aiguës de cette poussée, on alterne la radiothérapie localisée sur la rate puis sur la région splénique en séries très courtes et à très petites doses, avec la téléroengénéthérapie totale. Les adénopathies ne régressent pas. Les lésions acnéiformes se compliquent d'eczéma suintant; les leucocytes s'abaissent autour de 24.000 pendant que la série rouge reste élevée. On assiste alors à une poussée d'éosinophilie sanguine du 9 juin au 2 juillet qui, à son acmé atteint 18 pour cent allant de pair avec une monocytose de 35 pour cent. La leucocytose est à 24.000. On ne trouve pas de leucoblastes. La leucoblastose n'apparaît que dix semaines après les adénopathies. La formule sanguine est alors la suivante :

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Hématies .....           | 2.560.000 |
| Leucocytes .....         | 83.000    |
| Leucoblastes .....       | 15        |
| Cellules de Rieder ..... | 6         |
| Myélocytes .....         | 41 %      |

Dès le début de juillet les adénopathies augmentent de volume, se multiplient dans les territoires cervicaux, atteignent les creux axillaires, les plis inguinaux.

Les éruptions du visage s'accompagnent d'un œdème important.

Apparition, au début d'août, d'hypertrophie splénique. La rate

dépasse de plus en plus le rebord costal. *La fièvre monte alors rapidement, se maintient ensuite en plateau à 40° pour ne s'abaisser qu'à la période pré-agonique.* Le tableau de crise aiguë terminale se complète par un *syndrome hémorragique* : épistaxis, purpura ecchymotique, escarres ecchymotiques et gros hématome vulvaire. On répète les transfusions sanguines sans résultats. *L'anémie est importante.* La formule sanguine à la période terminale est la suivante :

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Globules rouges .....                | 1.700.000 |
| Leucocytes autour de .....           | 100.000   |
| Leucoblastes de 12 à 15 pour cent. . |           |
| Myélocytes .....                     | 64        |
| Promyélocytes .....                  | 7         |

Au cours de cette leucémie myéloïde dont l'hématologie confirmait le diagnostic, sont apparus deux poussées aiguës : la première au début de la maladie, poussée discrète dont les signes cliniques étaient réduits à une fièvre continue mais peu élevée et à de l'anémie. Cette leucose aiguë se signe hématologiquement par un taux de cellules souches qui reste inférieur à 10 %, s'accordant de ce fait avec les données cliniques discrètes. Grâce aux transfusions sanguines et à ces caractères de discrétion du début, la téléroentgenthérapie totale à faibles doses peut être appliquée, jugulant cette poussée aiguë et remplaçant la maladie sur le plan chronique. Il s'agit d'ailleurs d'une leucémie myéloïde sans splénomégalie, forme rare dont on retrouve un exemple publié par P.-E. WEIL en 1932.

Si la téléroentgenthérapie totale a eu facilement raison du processus aigu, elle n'a agi que très lentement sur le processus myéloïde chronique, le taux des myélocytes remontant dès que les séances étaient espacées. Malgré le bon état général, on ne pouvait parler de stabilisation du processus intime de leucémie.

La poussée aiguë terminale est beaucoup plus intense.

Les signes apparaissent successivement, complétant le tableau clinique. Ce sont d'abord les adénopathies et les myélodermies de la face. Ces adénopathies se sont montrées résistantes et ont persisté jusqu'à la mort. Cette observation est comparable à celle de MM. N. FIESSINGER, R. MORICAUD et C.-M. LAUR que nous avons rapportée dans le chapitre concernant les adénopathies. On voit toute l'importance et la gravité de l'apparition de ces adénopathies au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde et de leur radio-résistance.

Dans les dernières semaines de l'évolution, le tableau clinique s'est complété par une anémie irréductible, très tardive, une fièvre élevée, enfin l'apparition de splénomégalie et d'un syndrome hémorragique.

*Observation n° 3.*

Mme Tr..., âgée de 62 ans, présente en janvier 1942 une *série d'ecchymoses spontanées et des poussées de fièvre répétées* (autour de 38°5), à la suite d'une furonculose. *Pâleur*, *asthénie* accompagnent ces symptômes.

Le 29 juillet, foie et rate sont de volume normal; pas d'adénopathies, plusieurs ecchymoses disséminées. T. A. 19-10, signe du lacet positif. La formule sanguine est la suivante :

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| Globules rouges .....   | 3.400.000 |
| Anisocytose,            |           |
| H. ....                 | 70        |
| Globules blancs .....   | 105.000   |
|                         | avec :    |
| Myélocytes neutro. .... | 25 %      |
| Leucoblastes .....      | 6         |
| Normoblastes .....      | 2         |

On fait deux transfusions, à six jours d'intervalle et de l'hépatothérapie.

Le 8 août, légère amélioration. Cependant les ecchymoses per-

sistent en même temps qu'une légère fièvre. Temps de saignement : 3 minutes et demie. Temps de coagulation : 7 minutes.

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| Plaquettes .....        | 160.000   |
| Globules rouges .....   | 3.380.000 |
| Leucocytes .....        | 142.000   |
| Polys neutro. ....      | 72 %      |
| Eosino. ....            | 4         |
| Métamyélocytes .....    | 7         |
| Myélocytes neutro. .... | 16        |
| Leucoblastes .....      | 1         |

Un essai extrêmement prudent de radiothérapie est alors fait. 6 séances de 10 r sur la région splénique à un mètre de distance, jusqu'au 24 août. Puis, jusqu'au 16 septembre, 10 séances de 10 r. de téléroentgenthérapie totale à 2 mètres de distance. A la fin de cette série, amélioration nette avec disparition de la fièvre, reprise des forces et de l'appétit; ecchymoses en régression. La rate accuse alors une légère augmentation de volume, débordant d'un travers de doigt en inspiration. Les leucoblastes sont alors complètement disparus de la formule sanguine. Pendant les six semaines suivantes, le seul traitement est l'hépatothérapie. Nouvelle série de téléroentgenthérapie totale du 24 octobre au 5 novembre 1942 : 5 séances de 5 r.

Le volume de la rate redevient entièrement normal. Mais l'as-thénie subsiste :

Globules rouges : 3.550.000.

Leucocytes : 83.000 avec 21 % de myélocytes.

Dix nouvelles séances de 30 r du 21 novembre au 30 décembre 1942. A la fin de la série, bon état général avec disparition de l'as-thénie et des ecchymoses spontanées. Apyrexie malgré un retour de furonculose; poussée transitoire d'anémie des rayons. Héma-ties : 2.640.000, leucocytes 50.000 puis 41.000 avec 15 % de myé-loocytes. On pratique une transfusion sanguine.

Nouvelle série de téléroentgenthérapie totale du 20 avril au 22 mai 1943. Les quatre premières séances de 20 r et les six dernières

de 15 r. A la fin de la série, anémie stationnaire et réascension des leucocytes : hématies : 3.410.000 ; leucocytes 106.000, myélocytes : 16 %.

Du 15 juin au 20 juillet 1943, six nouvelles séances de 25 r. L'anémie se répare, mais reprise de deux *ecchymoses spontanées* accompagnées d'un hématome aux membres supérieurs. Le nombre des leucocytes reste élevé, oscillant entre 71.000 et 102.500. 26 % de myélocytes, pas de leucoblastes.

Nouvelle série de téléroentgentherapie, du 14 août au 16 octobre 1943 : 10 séances à 25 r. Les hématies restent aux environs de 4.300.000 mais les leucocytes s'abaissent difficilement, par paliers jusqu'à 65.000. Une séance de 30 r, puis trois séances à 35 r, amènent la chute des leucocytes à 34.500.

Le 7 décembre, excellent état général. Le 11 janvier légère hyperglobulie : hématies 5.030.000, leucocytes 27.500, myélocytes 7 %.

Du 10 au 15 janvier : 3 séances de téléroentgentherapie à 25 r.

Nous avons, dans cette observation, un nouvel exemple de leucémie myéloïde sans splénomégalie sur laquelle se greffe une poussée de leucose aiguë initiale. Ce n'est que d'une façon très prudente que la radiothérapie a été tentée : téléroentgentherapie à doses minimales, après irradiation de la région splénique à faible dose; la transfusion n'ayant pas amené d'amélioration suffisante.

Pourtant la première série de radiothérapie a jugulé la leucose aiguë et ramené la maladie sur le plan de leucémie myéloïde chronique, bien que la note aiguë ait été donnée cliniquement par de la fièvre, des *ecchymoses spontanées*, de l'anémie, indiquant sa gravité. A l'opposé, le processus myéloïde s'est montré relativement radio-résistant. Il a fallu de nombreuses séries, réglées par un contrôle hématologique strict. Les doses ont dû être augmentées progressivement et quelques séances sur la région splénique malgré l'absence de splénomégalie, y être

adjointes. Dans ce cas, comme dans le précédent, la radio-résistance semble être en relation avec la gravité du processus aigu. Une seconde poussée aiguë, chez cette malade, caractérisée par l'apparition de quelques ecchymoses spontanées est restée discrète et a cédé rapidement à la radiothérapie. Il n'en a pas été de même chez la malade précédente pour laquelle la reprise du processus aigu a marqué le début de la poussée terminale. Cette différence est due au fait que chez les jeunes, la maladie a une évolution beaucoup plus rapide que chez les sujets âgés.

*Observation n° 4.*

Mlle Per... Le début, insidieux, se situe au début de juillet 1942, époque à laquelle cette malade présente de l'anorexie, de l'asthénie et une pâleur progressive. En même temps douleurs osseuses diffuses, *fièvre entre 38 et 39°, des ecchymoses spontanées sur tout le corps* constituent un riche tableau auquel s'ajoute une *baisse rapide de l'acuité visuelle* et de la dyspnée d'effort.

Le 25 août 1942, aspect d'*anémie grave*. La rate est percutable sur 4 travers de doigt, non palpable. Foie normal, pas de ganglions.

Galop présystolique TA 11-6. Formule sanguine :

G. R. : 1.010.000 anisocytose et poikilocytose.

H. .... 15

G. B. .... 290.000

Polys neutro. .... 13

Myélocytes neutro. .... 64

Eosino. .... 1

Promyélocytes neutro. .... 11

Leucoblastes .... 9

Plaques réticulées .... 2 %

Normoblastes .... 8

Macroblastes .... 2

pour cent leucocytes

Plaquettes .... 820.000

*Myélogramme* : Prolifération de la série blanche étouffant l'érythro-poïèse :

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Polys neutro. ....      | 9    |
| Eosino ....             | 1    |
| Myélocytes neutro. .... | 50   |
| Promyélocytes ....      | 7    |
| Leucoblastes ....       | 23   |
| Normoblastes ....       | 10 % |

Temps de saignement 3 minutes; temps de coagulation 8; signe du lacet négatif.

Les transfusions sanguines sont répétées tous les cinq jours, de 150 à 300 grammes associées à l'hépatothérapie. La température s'abaisse alors lentement jusqu'à 37°5. La série rouge se relève légèrement : GR. 1.320.000 le 21 septembre avec un nombre de leucocytes restant aux environs de 250.000.

Le taux des leucoblastes ne dépasse pas 19 pour 100. Temps de saignement : 9 minutes; temps de coagulation 21 minutes; persistance du bruit de galop. A partir du 10 octobre, aggravation nette. *L'acuité visuelle est presque nulle; nombreuses hémorragies rétiniennes*, avec œdème papillaire à gauche et décollement de la rétine à droite. Vives douleurs dans l'oreille gauche avec demi-surdité et tendance vertigineuse. Petits épistaxis. Nouvelle poussée d'ecchymoses spontanées; fièvre oscillant entre 38 et 39°. La rate augmente de volume et déborde d'un travers de doigt. La formule sanguine est alors la suivante :

GR. 630.000, leucocytes 40.200; myélocytes 52 %, leucoblastes 10 % épistaxis abondante nécessitant un tamponnement. Hématémèses peu abondantes, subictère, coma et mort le 30 octobre 1942.

Il s'agit ici d'un tableau de leucémie myéloïde aiguë dont la symptomatologie, riche d'emblée, fait prévoir la gravité : fièvre, douleurs osseuses généralisées, syndrome hémorragique. L'anémie est grave ainsi que l'indique le galop présystolique, lequel, comme l'a démontré M. G. MARCHAL, prend une grande importance dans les anémies

graves. Les transfusions ont pu amener une amélioration mais n'ont pu que différer l'échéance fatale.

Ce tableau clinique faisait porter le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë et en indiquait la gravité. Par contre, le myélogramme ne montre que 23 % de leucoblastes et les cellules souches n'ont jamais dépassé 8 à 19 %, alors que le taux des myélocytes reste très élevé de 52 à 64 %.

*Observation n° 5.*

Monsieur Maz..., âgé de 40 ans, magasinier est adressé à M. le Professeur MARCHAL par son médecin qui a trouvé une rate volumineuse. Le malade entre à l'hôpital Tenon le 17 décembre 1942.

L'examen montre alors un malade fatigué, aux malaises fréquents allant jusqu'à la syncope. Il se produit un de ces accidents au cours de l'examen; le malade est dyspnéique; les membres inférieurs sont le siège d'un œdème important, mais ce qui frappe surtout, c'est l'abdomen ballonné, en relation avec l'aérocolie et la constipation dont se plaint le malade. Cet abdomen est dur, tendu; la palpation y met en évidence une grosse masse abdominale gauche, douloureuse à la palpation, atteignant la ligne médiane et le bord supérieur du pubis, mesurant 31 cm. dans sa plus grande longueur et 19 cm. dans sa plus grande largeur. Cette splénomégalie s'accompagne d'adénopathies axillaires droite et gauche, ganglions du volume d'une noisette environ, en même temps qu'on note à la face interne de la cuisse droite, au voisinage du condyle fémoral, une petite masse de la grosseur d'une amande, un peu douloureuse et qui semble bien être aussi un ganglion.

L'examen cardiaque ne montre rien d'anormal, le pouls est régulier à 72, la T. A. de 9-6 au Vaguez. On trouve aux poumons quelques râles de bronchite, le reste de l'examen est négatif.

Dans les antécédents personnels, on retrouve un séjour de deux ans aux colonies pendant lequel le malade a contracté le *paludisme*. Pas de dysenterie. Les recherches sérologiques de syphilis se mon-

trent négatives; ni sucre ni albumine dans les urines; urée sanguine à 0,40. La recherche du B. K. dans les crachats effectuée en raison du passé de bronchite chronique et d'asthme du malade est également négative. L'examen de sang pratiqué le jour même de son entrée montre une forte anémie avec grosse hyperleucocytose : GR. 2.950.000 — GB. 235.000 avec H : 50.

La formule leucocytaire se décompose ainsi :

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Polys neutro. ....      | 34,5 % |
| Polys éosino. ....      | 9,5    |
| Lymphocytes ....        | 7      |
| Myélocytes neutro. .... | 11     |
| Eosino. ....            | 10     |
| Baso. ....              | 7,5    |
| Métamyélocytes ....     | 4,5    |
| Promyélocytes ....      | 12,5   |
| Leucoblastes ....       | 10,5   |

La ponction sternale permet d'établir un myélogramme qui donne des résultats parallèles :

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Normoblastes ....       | 6,5 % |
| Leucoblastes ....       | 15    |
| Polys neutro. ....      | 25    |
| Eosino. ....            | 7     |
| Basophiles ....         | 10,5  |
| Myélocytes neutro. .... | 19,5  |
| Eosino. ....            | 7     |
| Basophiles ....         | 1,5   |
| Métamyélocytes ....     | 6,5   |
| Promyélocytes ....      | 4,5   |

Cette formule confirme le diagnostic de leucémie myéloïde avec poussée aiguë signée hématologiquement par la présence des leucoblastes, et, cliniquement par les ganglions. On pratique alors des transfusions sanguines de 300 g., à raison d'une par semaine auxquelles on associe rapidement l'hépatothérapie per os et en in-

jections. La formule sanguine n'est pas sensiblement modifiée : présence de monocytes oscillant entre 5 et 10 %. Le malade ne présente pas d'amaigrissement notable. On continue transfusions et hépatothérapie. La rate a toujours le même volume.

Le 1<sup>er</sup> février, on commence la roentgenthérapie : irradiation de la rate à 1 m. de distance, 50 r à la première séance, augmentant ensuite pour atteindre 300 r ; en même temps que sont continuées transfusions et hépatothérapie : on note une baisse importante des leucocytes à 8.800 avec 66 % de polys neutro, 8 myélocytes neutro, 4 métamyélocytes pendant que la série rouge qui s'était relevée entre temps jusqu'à 3.560.000 reste à 3.160.000 avec H à 60.

Le malade se plaint alors d'inappétence et maigrit de 3 kgs. la rate est toujours volumineuse. Le 27 mai la formule sanguine est redevenue comparable à ce qu'elle était au début de la maladie, avec cependant *disparition totale des leucoblastes*. On a, à ce moment, une formule caractéristique de leucémie myéloïde : 20.400 GB, avec :

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Polys neutro. ....      | 48 % |
| Eosino. ....            | 12 % |
| Baso. ....              | 8    |
| Myélocytes neutro. .... | 14 % |
| Métamyélocytes ....     | 16   |
| Monocytes ....          | 2    |

Le malade, toujours inappétent, continue à maigrir. En même temps apparaissent de *violentes douleurs dans l'hypocondre gauche*, d'origine splénique. La rate restant toujours volumineuse. Ces douleurs constantes subissent des exacerbations et font porter le diagnostic d'*infarctus splénique*, ce qui entraîne la suppression des transfusions. L'anémie s'accroît ; le 10 juin, on a : 1.960.000 globules rouges, avec H : 70. On reprend les irradiations spléniques à 1 m. 50 de 15 à 45 r. La rate diminue un peu de volume. La série rouge se remonte à 3.440.000 après traitement par le caco-dylate et la vitamine PP.

Le malade demande alors à sortir pour aller passer quelques jours à la campagne.

Il revient dans le service le 5 septembre avec un ictère; tégu-ments et muqueuses sont jaunes; les urines abondantes et foncées contenant sels et pigments biliaires; selles décolorées, pas de prurit, légère bradycardie. Résistance globulaire normale. La température décroît régulièrement jusqu'à être inférieure à 37° le 9 septembre alors que l'ictère cesse.

Le 16 septembre la température augmente; elle se maintient élevée jusqu'au 7 novembre. *Fièvre à grandes oscillations* à 39° et même parfois 39°5 le soir et aux environs de 37°, même parfois nettement en dessous le matin.

Préparées par les transfusions, 12 nouvelles séances de roentgenthérapie du 19 octobre au 12 novembre ont amené la sédation de la fièvre.

Le 11 novembre, aussitôt après une injection intra-musculaire dans la fesse droite, apparition brusque de douleur dans la cuisse et d'un œdème important de la fesse et de la cuisse droite. Ecchymoses sous cutanées. Le 4 décembre, les ecchymoses atteignent le creux poplité en même temps que persistent douleur et œdèmes. Le 6 décembre, la palpation du creux poplité est douloureuse. Il existe un œdème important du mollet, de la cheville, œdème blanc, mou, douloureux. La splénomégalie est toujours importante. La rate occupe toute la moitié gauche de l'abdomen, atteignant le pubis, dure, sensible à la palpation. Il n'y a pas d'autres manifestations hémorragiques. Le 19 janvier, *hématome* important au point de la ponction veineuse pour la transfusion. L'examen de la crase sanguine se montre normal. L'examen pulmonaire décèle des roncus et des sibilants dans les deux champs mais pas d'épanchement.

A aucun moment pendant cette période, l'hémogramme ne montre de leucoblastes en quantités notables; absence complète ou 1 %. Le chiffre le plus élevé étant de 6 % le 30 septembre.

Du 29 décembre au 8 janvier, 5 séances de roentgenthérapie.

Le 3 janvier reprise de la température oscillant entre 38,4 et

39° le soir et restant élevée le matin : température irrégulière atteignant 40 le 9 février. Le 7 février la rate donne le signe du glangon. Puis la température baisse au-dessous de 37 pendant deux jours pour remonter à 38 le 13 février. Le malade meurt le 14 février.

Pendant tout cet épisode fébrile terminal, les leucoblastes dans l'hémogramme sont restés de 1 à 2 %, parfois même absence complète. Même à la période pré-agonique, le 12 février 1944, on trouve dans le sang 4 leucoblastes.

L'autopsie a pu être pratiquée. On a trouvé alors une rate volumineuse de 2,700 kgs., avec nombreux infarctus. Le foie également hypertrophié, siège de dégénérescence graisseuse pesait 2,900 kgs. : présence d'ascite et d'adénopathie latéro-aortique.

Le cœur était normal, les poumons œdémateux et la plèvre le siège d'une pleurésie enkystée de la base droite.

#### *Examen histologique :*

*Rate* : infiltration diffuse de myélocytes avec nombreux éosinophiles ; quelques leucoblastes, surtout au niveau des corpuscules de Malpighi dont les artères centrales sont sclérosées et oblitérées : petits infarctus.

*Foie* : dégénérescence graisseuse de nombreuses cellules hépatiques. Sinusoïdes dilatés et encombrés de nombreux leucocytes avec prédominance de polynucléaires et de myélocytes neutro ; espaces de Kiernan distendus par cet encombrement leucocytaire ; très rares leucoblastes.

*Ganglion latéro-aortique* métaplasie myéloïde avec nombreux myélocytes neutro et éosino ; assez nombreux macrophages disséminés. De temps en temps quelques leucoblastes. Ceux-ci sont beaucoup moins nombreux que les myélocytes. Follicules tuberculeux très caractéristiques avec caséum et cellules géantes.

*Ganglion trachéo-bronchique* : dégénérescence tuberculeuse beaucoup plus étendue que dans le ganglion précédent : métaplasie myé-

loïde avec très nombreux myélocytes neutro et éosino; très nombreux macrophages en amas; leucoblastes très rares.

*Côte (moëlle)* : hyperplasie de la série granulopoïétique avec nombreux myélocytes et polynucléaires, environ 10 % de leucoblastes. Rares normoblastes, aux environs de 12 %.

Il est à noter, dans cette leucémie les antécédents de paludisme, souvent invoqués, bien que certainement il n'y ait aucune relation entre les deux affections, et l'association au processus tuberculeux qu'on retrouve à l'examen histologique des ganglions. Pendant les quinze mois de son évolution, cette maladie a présenté tous les caractères d'une leucémie myéloïde. On note cependant une *phase aiguë au début de la maladie*, pour laquelle la clinique reste discrète. Un seul symptôme oriente le diagnostic : l'adénopathie, bien que celle-ci reste localisée et que les ganglions soient de petit volume. Par contre, à ce moment on trouve dans l'hémogramme des leucoblastes dans la proportion de 10 à 15 %. On assiste à une *poussée aiguë à la fin de la maladie*. Cette poussée terminale s'oppose point par point à celle du début. La clinique y est au premier plan; température élevée, oscillante; tendance hémorragique se manifestant par les ecchymoses sous-cutanées, étendues et par l'hématome important au point de piqure. Ce tableau fait porter le diagnostic de leucose aiguë sans attendre les résultats du laboratoire. Dans ce cas d'ailleurs, l'hémogramme ne révèle en rien cette poussée aiguë, puisque, même à la période terminale les leucoblastes n'atteignent pas plus de 4 %.

Nous voyons par cette observation qu'on ne peut pas parler de parallélisme entre le laboratoire et la clinique dans les poussées aiguës au cours des leucémies myéloïdes. Les données de l'hémogramme ayant été prédominantes dans la poussée initiale, tout à fait insuffisantes dans la poussée terminale.

*Observation n° 6.*

Le malade M. Sta..., âgé de 43 ans, Italien, entre le 9 mai 1945 dans le service du Professeur MARCHAL pour un volumineux *hématome* de la cuisse droite. Le début en remonte à quinze jours. Le matin, en descendant de son lit, il a ressenti une violente douleur dans la cuisse : sensation de crampe avec déchirure, durant peu de temps. Il reprend sa marche habituelle. Le soir il constate une importante tuméfaction de la cuisse et de la région du genou, s'étendant jusqu'à la région moyenne de la jambe avec rougeur diffuse.

Cet homme, dans les antécédents duquel on retrouve un *éthylisme* avéré a interrompu son métier de chauffeur depuis un an et demi parce qu'il se trouvait fatigué. Il déclare avoir eu le teint jaune à ce moment, mais sans ictère vrai. Il y a un an, apparition, le soir, d'œdème des membres inférieurs ; dyspnée d'effort.

Pendant l'hiver 1944, à la suite d'un repas de famille assez copieux, *hématurie* survenant à la fin de la miction, à la suite de laquelle se produit un écoulement continu de sang par la verge, durant deux jours, peu abondant. Il cesse brusquement. Le malade émet alors une selle de sang noir à laquelle succèdent pendant deux autres jours, *des émissions fréquentes* de sang rouge pur. Après ces hémorragies, le malade éprouve une sensation de soulagement.

A l'examen le 12 mai 1945, on se trouve en présence d'un malade ayant gardé un bon état général, teinte subictérique des téguments, subictère des conjonctives. La température oscille entre 37,6 et 38°.

*La rate est augmentée de volume.* Son bord inférieur est à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic. La matité remonte au sixième espace intercostal. Elle dépasse la ligne médiane. Elle est de consistance ferme, lisse.

Le foie, également augmenté de volume, déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes. Il ne présente aucune sensibilité.

*Sur la face antéro-externe de la cuisse droite,* tuméfaction allongée, dure résistante, volumineuse, se déplaçant en masse, ne

semble pas adhérer à l'os. La peau est lisse. Le réseau veineux superficiel est dilaté. On note une légère élévation de température par rapport aux téguments voisins. La pression est douloureuse, surtout dans la partie la plus externe. Légère tache ecchymotique sur la face externe du genou. La radiographie montre un léger décollement du périoste semblant indiquer l'origine sous périostée de l'hématome.

Le malade se plaint de *douleurs violentes* dans la cuisse droite, entraînant l'insomnie.

On ne trouve pas d'adénopathies cervicale ni axillaire; nombreux ganglions inguinaux, petits, roulant sous le doigt.

D'après l'interrogatoire, la rate aurait diminué de volume en même temps que se constituait l'hématome.

L'examen de sang pratiqué dès l'entrée donne le résultat suivant :

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| G. R. ....                  | 2.500.000 |
| H. ....                     | 60        |
| G. B. ....                  | 388.000   |
| avec pourcentage            |           |
| Polys neutro. ....          | 63        |
| Eosino. ....                | 3         |
| Lympho. ....                | 6         |
| Mononucléaires ....         | 9         |
| Myélocytes neutro. ....     | 14        |
| Eosino. ....                | 2         |
| Métamyélocytes neutro. .... | 3         |
| Normoblastes ....           | 3         |
| Cellules souches ....       | 1 %       |

Formule de leucémie myéloïde dans laquelle la présence d'une cellule souche pour cent bien qu'orientant le diagnostic vers la leucose aiguë, ne reflète absolument pas l'intensité du tableau clinique.

L'examen est complété par un myélogramme et un frottis de rate :

Le premier donne les résultats suivants :

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Polys neutro. ....          | 34 % |
| Eosino. ....                | 4    |
| Métamyélocytes neutro. .... | 3    |
| Myélocytes neutro. ....     | 43   |
| Eosino. ....                | 3    |
| Promyélocytes neutro. ....  | 3    |
| Normoblastes ....           | 2    |
| Leucoblastes ....           | 7    |
| Figures en mitose ....      | 1    |

Frottis de rate :

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Polys neutro. ....      | 40 % |
| Eosino. ....            | 3    |
| Baso. ....              | 3    |
| Myélocytes neutro. .... | 33   |
| Leucoblastes ....       | 21   |

Le temps de saignement est de 3 minutes; coagulation 5 minutes; signe du lacet négatif. Souffle systolique anémique à l'auscultation cardiaque.

Le lendemain de son entrée, les douleurs de la jambe sont si intenses qu'on fait localement une irradiation de rayons X à dose très faible qui soulage le malade. On commence les transfusions sanguines 250 grammes tous les trois jours.

Le 16 mai 1945, le malade se plaint de la cuisse gauche; on trouve alors un placard induré, peu étendu, succédant à des douleurs nocturnes intenses. En même temps, on trouve sur la face antérieure de cette cuisse, une petite masse arrondie, roulant sous le doigt, légèrement sensible à la pression, probablement un *ganglion*.

Le membre inférieur droit a augmenté de volume dans des proportions considérables. L'hématome atteint le milieu de la jambe. Le membre prend l'aspect d'un membre atteint de phlegmatia: la température oscille entre 38 et 38°5 avec un clocher à 39 après transfusion. On commence alors prudemment la téléroentgenthérapie. Dès la première séance, la rate a diminué de volume; son

bord inférieur est à 4 travers de doigt de l'ombilic. Le 30 mai, diminution de l'hépatomégalie. L'hématome de la cuisse droite a considérablement diminué, il est moins volumineux qu'à l'entrée. Cependant il faut noter qu'il marque une certaine tendance à se reproduire, freinée par les séances de téléroentgenthérapie. Le placard induré de la cuisse gauche a disparu ; on continue toutefois à sentir le ganglion. Les taux d'hématies et de leucocytes restent stationnaires : respectivement 2.800.000 et 362.000 le 31 mai 1945 avec 18 pour cent de myélocytes neutro et 10 monocytes. *Il n'y a pas de leucoblastes*. On trouve 440.000 plaquettes. L'amélioration continue. Le 20 juin, la rate ne dépasse plus les fausses côtes que de 3 travers de doigt. L'hématome a complètement régressé. Le malade se trouve guéri. La formule sanguine est toujours celle d'une leucémie myéloïde typique avec anémie. Le taux des globules blancs reste élevé.

Chez ce malade, nous assistons à une poussée aiguë initiale de leucémie myéloïde, caractérisée cliniquement par un volumineux *hématome* succédant aux *hémorragies* qui sont survenues pendant l'hiver 1944. L'adénopathie est très discrète : ganglions inguinaux petits et un ganglion sur la face antérieure de la cuisse gauche. Cependant la radiographie pulmonaire montre une opacité importante de la région médiastinale correspondant vraisemblablement à une adénopathie trachéo-bronchique. On remarque également une anémie importante se traduisant à l'auscultation cardiaque par un souffle systolique. Tous ces signes permettent de poser le diagnostic de leucose aiguë. Cependant l'hémogramme n'est pas en rapport avec les faits cliniques. Le myélogramme qui ne comporte que 7 pour cent de leucoblastes n'est pas beaucoup plus éloquent, eu égard au volumineux hématome s'accompagnant de douleurs intenses et à la fièvre entre 38° et 38°5. Il faut s'adresser au frottis de rate après ponction splénique, pour obtenir un taux de leucoblastes atteignant 21 pour cent. La présence de ces leu-

coblastes dans les différents examens apporte bien la signature du processus aigu, mais leur faible proportion ne rend pas compte des phénomènes cliniques importants présentés par le malade et, leur présence est très fugace.

La téléroentgenthérapie prudente et contrôlée par de nombreuses numérations a eu raison de cette poussée aiguë. Chez ce malade, comme chez le précédent, elles ont replacé la maladie sur le plan de leucémie myéloïde chronique.

Nous avons pu voir dans les différentes observations rapportées dans ce chapitre que l'intensité du processus de leucose aiguë est en relation, non avec les données hématologiques mais avec les données cliniques. Non seulement elles permettent, à elles seules, de faire le diagnostic des poussées aiguës, mais l'intensité et la diversité des signes cliniques observés en déterminent la gravité. Il semble bien que la poussée aiguë soit d'autant plus accusée que sont divers les signes de leucose aiguë. L'importance des adénopathies superficielles et surtout leur radio-résistance sont facteurs de gravité, de même que les troubles sensoriels qui accompagnent le plus souvent la poussée terminale.

\*  
\*\*

Il est donc fréquent de trouver des manifestations du processus leucémique aigu au cours des leucémies myéloïdes. Ces poussées aiguës se caractérisent cliniquement par l'apparition de l'un ou de plusieurs des signes spécifique des leucoses aiguës : adénopathie superficielle qui peut d'ailleurs rester très discrète, s'accompagnant ou non d'adénopathies profondes; tendance hémorragique marquée en particulier par des hématomes énormes se produisant à la suite de traumatismes minimes, ou bien,

hématomes spontanés pouvant être volumineux et à répétition comme celui rapporté dans l'observation de SABRAZES, ou s'accompagnant de douleurs vives tel que celui que nous avons pu observer dans le service du Professeur MARCHAL. La fièvre est un symptôme dominant de ces poussées aiguës, fièvre irrégulière, élevée, à grandes oscillations généralement, durant pendant toute la période aiguë.

Il n'est pas rare d'observer aussi des douleurs des os en rapport avec les réactions intenses dont la moelle osseuse est le siège. On les trouve sur les côtes, le sternum, les tibias. Quand ces signes apparaissent, ils doivent faire porter le diagnostic de leucose aiguë, même si l'examen hématologique ne le signe pas.

Nous avons pu voir, en effet, que les résultats du laboratoire étaient souvent insuffisants, ou, du moins, en retard sur la clinique. Il en est ainsi dans l'observation rapportée par SABRAZES dans laquelle, douleurs osseuses, splénomégalie, ganglions et fièvre ainsi qu'un gros hématome de la cuisse annoncent la leucémie aiguë, alors que le laboratoire donnait un pourcentage de leucoblastes réduit à 4 %, accompagnant 65 % de myélocytes neutro et 5,6 % d'éosinophiles. De même, dans l'observation de BARBIER et BOUCHER, dans laquelle les signes hématologiques sont ceux d'une leucémie myéloïde avec seulement 5 % de leucoblastes alors que tous les signes cliniques sont ceux d'une leucémie aiguë. Dans l'observation rapportée par AUDIBERT, RAYBAUD et AMEDEO on ne note à aucun moment la présence de cellules souches indifférenciées.

Dans l'observation de Mlle Ebe..., malgré le développement rapide de la poussée aiguë terminale, les leucoblastes, même à la période pré-agonique ne dépassent pas le taux de 4 % dans l'hémogramme. Mlle Pa... présente deux poussées aiguës au cours de sa maladie. La première est assez atténuée et s'accompagne de la présence dans l'hé-

mogramme d'un taux de cellules souches inférieur à 10 %. La seconde, terminale, ne s'est accompagnée de signature hématologique que deux mois plus tard et, de plus, est restée discrète, 12 %, deux jours avant la mort, alors que la myélocytose est de 64 %. C'est au début de la maladie de Mme Tr... qu'on assisté également à une poussée aiguë avec seulement un taux de leucoblastes de 1 %. Bien que présentant cliniquement une leucémie aiguë typique, on ne constate dans le myélogramme de Mlle Per... que 23 % de leucoblastes. Enfin, dans les deux dernières observations que nous avons rapportés, chez M. Maz... une poussée aiguë initiale ne se caractérise cliniquement que par une adénopathie discrète alors que l'hé-mogramme montre la présence d'une leucoblastose oscillant entre 10 et 14 pour 100, régressant sous l'influence de la radiothérapie. Par contre, dans la poussée aiguë terminale, à aucun moment l'hématologie ne rend compte des faits cliniques. Dans le cas de M. Sta... les cellules souches existent, mais apparaissent, retardées de trois semaines environ sur les manifestations cliniques. Dans ces six observations il y a désaccord entre les données du laboratoire et les faits cliniques.

La clinique, à elle seule, permet de poser le diagnostic de leucose aiguë. Celui-ci, posé, n'exclut pas la possibilité de tenter une thérapeutique par les rayons X. Elle n'a pas toujours, comme on le prétendait autrefois, une action néfaste hâtant la terminaison fatale. La roentgenthérapie, préparée par des transfusions, le moment des séances étant judicieusement choisi, eu égard aux caractères cliniques concomitants de la poussée aiguë, peut ramener la maladie sur le plan de leucémie myéloïde et permettre ainsi au malade une survie de plusieurs mois.

## CONCLUSIONS

---

Il ressort de notre étude que :

1°) Les poussées de leucose aiguë sont fréquentes au cours des leucémies myéloïdes.

2°) Elles se caractérisent cliniquement, soit par l'apparition d'adénopathies, soit par un syndrome fébrile, soit par une tendance hémorragique nette marquée par des hématomes spontanés importants, des épistaxis, des gingivorragies, des hémorragies utérines, soit par des douleurs osseuses et de l'anémie. Ces différents symptômes peuvent être seuls ou associés.

3°) L'apparition d'un ou de plusieurs de ces symptômes à une période quelconque de l'évolution d'une leucémie myéloïde doit orienter le diagnostic vers la possibilité du processus leucémique aigu surajouté, sans attendre la confirmation du laboratoire. En effet, les résultats de l'héмограмme sont parfois complètement muets sur la poussée aiguë, ou, le plus souvent ces résultats sont très retardés sur les données de la clinique. La signature histologique n'étant parfois donnée que par l'examen des pièces d'autopsie.

3°) Le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë ne doit pas interdire l'essai prudent d'un traitement radiothérapique. Celui-ci donne effectivement, de façon fréquente, les meilleurs résultats. Il replace sur le plan chronique un processus leucémique qui tendait à évoluer de façon aiguë, ou il freine les poussées subaiguës.

Vu, le Doyen :

BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :

BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer,  
Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ASNA (J.). — Transformation de la leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë. Contribution clinique et pathogénique. (*Plus ultra*, mai 1919, n° 11).
- AUBERTIN et GAILLARD. — Transformation d'une leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë à myéloblastes. (*Méd. des hôpitaux Paris*, 21 nov. 1913).
- AUDIBERT RAYBAUD et AMEDEO. — Leucémie myéloïde à évolution aiguë. (*Comité médical des bouches du Rhône*, 23 mai 1930).
- BARBIER (J.) et BOUCHER H.). — Sur un syndrome intermédiaire entre la leucémie aiguë et la leucémie myéloïde. (*Journal de méd. de Lyon*, février 1936).
- BENHAMOU et ODRY (Mlle). — Formes fébriles de la leucémie myéloïde. (*Algérie Médicale*, janvier 1933, n° 61).
- FIESSINGER (N.), MORICAUD (R.) et LAUR (C.-M.). — Un cas de leucémie myéloïde à forme spléno-adénique. (*Le Sang*, 1934, n° 7, 863).
- FRANK et ISAAC. — Uber hochgradige akute generaligirt lymphdrüsen Wucherungen mikrolymphozytärer natur bei chronischer myeloïder leukämie. (*Zeitschrift f. Klin. Med.*, vol. 74, p. 1, 1912).
- GOUNELLE (H.) et KABAKER (S.). — Forme spléno adénique de la leucémie myéloïde subaiguë — Difficulté de différencier le monocyte de certains leucoblastes atypiques.
- MARCHAL (G.) et MALLET (L.). — Sur les leucémies aiguës. (*Communication à la Société d'hématologie* devant paraître prochainement dans *Le Sang*).

- MARCHAL (G.), SOULIE et ROY (A.). — Troubles myocardiques dans les états anémiques. (*Sped. des Hôpitaux de Paris*, 15 nov. 1935, page 1657).
- MERKLEN (Wolf) et MELMOTTE. — Leucémie subaiguë à forme anémique. (*Sté. d'hématologie*, 3 novembre 1932).
- OLMER (J.) et BOUDOURESQUES (J.). — La fièvre dans la leucémie myéloïde. Les formes intermédiaires entre la leucémie myéloïde et la leucémie aiguë. (*Annales de Médecine*, XLI, n° 4, avril 1937, p. 265).
- SABRAZES. — Leucémie myéloïde à marche rapide. (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 4 sept. 1904, et 11 sept. 1904).
- WEIL (P.-E.) et ISCH WALL. — Le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde. (*Annales de médecine*, XXVII, n° 2, février 1930, p. 124).
- WEIL (P.-E.). — La leucémie myélogène sans splénomégalie. (*Le Sang*, 1932, n° 1, p. 109).
-